FACULTE DE MEDECINE DE PARIS

ANNEE 1970

THESE

N° 426

POUR LE

DOCTORAT EN MEDECINE

(Diplôme d'Etat)

PAR

André WITUSKI
Né le 10 mai 1939 à LODZ (Pologne)

PRESENTEE ET SOUTENUE PUBLIQUEMENT LE : . . . . . .

ETUDE DU CHOC HEMORRAGIQUE CHEZ LE CHIEN

Essai de détermination du rôle thérapeutique de l'Hémisuccinate d'Hydrocortisone par l'étude de différents paramètres, hémodynamiques, électriques, biochimiques et anatomo pathologique.

Président : Mr. Jean FACQUET, Professeur

EDITIONS A. G. E. M. P. 40 RUE PASCAL PARIS

FACULTE DE MEDECINE DE PARIS

ANNEE 1970 **THESE** N°

POUR LE

DOCTORAT EN MEDECINE

(Diplôme d'Etat)

PAR

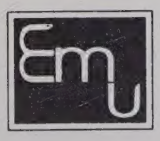
André WITUSKI
Né le 10 mai 1939 à LODZ (Pologne)

PRESENTEE ET SOUTENUE PUBLIQUEMENT LE : . . . . . .

ETUDE DU CHOC HEMORRAGIQUE CHEZ LE CHIEN

Essai de détermination du rôle thérapeutique de l'Hémisuccinate d'Hydrocortisone par l'étude de différents paramètres, hémodynamiques, électriques, biochimiques et anatomo pathologique.

Président : Mr. Jean FACQUET, Professeur

EDITIONS A. G. E. M. P.  40 RUE PASCAL PARIS

UNIV.
LEIDEN
BIBL.

Au Docteur STACHOWSKA

ma grand'mère, à qui je dois beaucoup.

A ma Mère

A ma Femme

A mon Maître, Monsieur le Professeur J. FACQUET,

qui nous a fait l'honneur d'accepter
la présidence de cette thèse.

Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41553006_0034

A Monsieur le Professeur J.F. MONSALLIER,

qui nous a donné le sujet de cette thèse,
et nous a permis de la réaliser.
Il nous a guidé et aidé tout le long de
ce travail.

A Mademoiselle A. GUYOCHIN
Monsieur D. LAROCHE
Monsieur P. DAVID
Monsieur P. LABAUME
MONSIEUR P. GUIBOUT
MONSIEUR Y. LE CHARPENTIER

Qui ont participé à ce travail.
Nous les remercions de leur dévouement,
leur gentillesse et leur esprit d'équipe.

A mes Maîtres d'Internat :

Monsieur Ch. BLATRIX
Monsieur J. CATINAT
Monsieur P. CHICHE
Monsieur J. FACQUET
Monsieur B. KREIS
Monsieur J. VIGNALOU.

INTRODUCTION

La connaissance de l'état de choc hémorragique date de longtemps. Mais c'est surtout pendant et après la deuxième guerre mondiale que de nombreuses recherches, tant expérimentales que cliniques, ont été effectuées.

Ainsi, grâce à ces travaux, aidés par des moyens d'exploration de plus en plus précis et objectifs, se construisait la charpente physiopathologique de ce phénomène si complexe qu'est le choc.

En 1942, WIGGERS (207-209), après avoir étudié de nombreuses séries de chocs hémorragiques chez le chien, met au point un protocole expérimental rigoureux. A partir de ce modèle, bien d'autres protocoles sont nés, tels que ceux de FINE (64), de LILLEHEI (134) et de HARDAWAY (88-89).

Parallèlement, WATTS (205) en 1956, puis LILLEHEI (136) mettent l'accent sur le rôle des catécholamines et de la circulation capillaire au cours du choc hémorragique. A la même époque, TURPINI (201) puis HARDAWAY (96) étudient les troubles de l'hémostase.

Enfin de très nombreuses études hémodynamiques sont réalisées alors que d'autres chercheurs insistent sur les perturbations du métabolisme cellulaire (14,78,124,188,172).

Les premières études des effets de la cortisone au cours du choc hémorragique datent également de cette époque. En effet, c'est en 1948, à la Mayo Clinique (49), que la première injection de cortisone est

faite à une malade atteinte de polyarthrite rhumatoïde avec un résultat remarquable mais éphémère, car le manque de produit obligea à interrompre le traitement.

Ainsi tout naturellement trois ans plus tard, HOWARD et DEBAKEY (103) étudient l'effet de la cortisone dans le choc hémorragique du chien. Les auteurs injectent en intramusculaire, avant la saignée ou pendant la phase hypovolémique, 50 à 200 mg de cortisone. Leurs conclusions ne sont pas encourageantes, les auteurs ne notant aucun effet favorable sur l'évolution du choc.

Pourtant HOWARD (104) en 1955 étudie à nouveau une série de chiens en choc hémorragique en injectant, cette fois par voie veineuse, 10 à 50 mg de cortisone avant la saignée et répétés avant la retransfusion. Ses conclusions sont toujours aussi décourageantes car il ne note aucun effet hypertenseur, pas de résultat sur la survie, pas de modifications circulatoites capillaires étudiées in vivo, ni de changements dans les volumes de saignée.

De plus, au cours de la même année, FRANK et FINE (69), en utilisant 50 à 100 mg de cortisone, aboutissent aux mêmes résultats.

En 1957, KNAPP (116), utilisant 100 mg d'hémisuccinate d'hydrocortisone obtient 100°/° de mortalité dans les séries témoins et traitées.

Pourtant des auteurs comme LICHTMAN (132) en 1954 aux Etats-Unis et BIMAR et FABRE (19) en 1957 en France, notent des résultats cliniques intéressants.

C'est en 1958 que CONNOLLY (40), en utilisant la technique de WIGGERS chez le chien avec des doses de 100 à 300 mg I.V. d'hémisuccinate d'hydrocortisone, montre un effet favorable de ce produit sur les chiffres tensionnels. Cet effet tensionnel est d'autant plus net que les doses sont plus fortes et précoces. Les taux de survie ne sont pas cités et aucune mesure biologique n'accompagne ce travail.

Par la suite, en 1964, WEIL et WHIGHAM (206), utilisant le rat, montrent que des doses de 240 mg/kg améliorent le taux de survie de façon très-nette. Au cours de la même année, SANDOR NAGY (151), utilisant un composé de synthèse voisin de la prednisolone, obtient chez le chien de bons résultats à condition que les doses soient fortes.

Enfin, BOUYARD et Mac KLEIN (27), chez le rat, avec des fortes doses de différents corticoïdes, obtiennent également des taux de survie appréciables.

Ainsi, il apparaît que la discordance entre les résultats expérimentaux de 1953 à 1958, et après 1958, s'explique peut-être par les doses utilisées, les derniers auteurs utilisant des doses fortes, de 100 à 200 mg/kg.

Néanmoins, alors que dans le choc endotoxinique l'expérimentation animale montre une action bénéfique indiscutable de l'hémisuccinate d'hydrocortisone, dans le choc hémorragique, comme nous venons de le voire, les travaux sont contradictoires.

Il nous a donc paru intéressant d'étudier son action en utilisant le choc hémorragique chez le chien, avec comme paramètres une série d'examens biologiques et hémodynamiques cités plus loin.

Avant d'aborder l'expérimentation proprement dite, il est utile de rappeler les données physiopathologiques actuelles du choc hémorragique.

II - DONNEES PHYSIOPATHOLOGIQUES DU CHOC HEMORRAGIQUE

Pour qu'un état de choc hémorragique puisse se constituer, plusieurs facteurs doivent être réunis :

l'hémorragie doit être suffisamment abondante, suffisamment rapide et sa correction par transfusion suffisamment retardée.

C'est dans ces conditions qu'une série de processus vont s'égrener pour aboutir à un état circulatoire et biochimique appelé choc. Ce sont ces différents processus que nous voulons étudier.

Ils comprennent des perturbations :

- circulatoires
- métaboliques
- enzymatiques
- hémostatiques

Ils sont évidemment en relations étroites les uns avec les autres. Néanmoins, pour la clarté de l'exposé, nous les étudierons par chapitre.

A - PHENOMENES CIRCULATOIRES

Les modifications circulatoires dûes à l'hémorragie sont assez stéréotypées. C'est ainsi que successivement se produisent :

I°) Chute du retour veineux au coeur droit

La chute de la pression veineuse centrale en témoigne.

WARREN (192) chez les volontaires, montre qu'une hémorragie de 300 à 900 ml entraîne une chute de la pression auriculaire droite de 38 mm d'eau en moyenne. La conséquence immédiate, si l'hémorragie est suffisamment importante, sera une chute du débit cardiaque.

2°) Chute du débit cardiaque

Son importance est fonction de l'abondance de la soustraction sanguine. Ainsi, SMITH (192) chez le chien, montre qu'une hémorragie de 10°/° du volume sanguin, entraîne une chute de 21°/° du débit cardiaque.

GREGG (76) montre qu'une hémorragie de 800 ml chez le chien, provoque une baisse de 76°/° du débit cardiaque. La conséquence directe et immédiate en sera la stimulation des zones baro et tenso-sensibles.

3°) Rôle des baro et tenso-récepteurs

Rôle important dans l'autorégulation du volume plasmatique, comme le montre HOUDAS (106). Ils sont situés au niveau des oreillettes de la crosse aortique, des sinus carotidiens, et peut-être également sur le tronc des carotides primitives. Ces récepteurs sont le point de départ d'un arc réflexe dont les centres se trouvent dans le système nerveux central.

Sans vouloir détailler ce chapitre de physiologie bien connu, on sait que c'est ainsi que sont mis en jeu :

- tachycardie
- sécrétion des catécholamines
- sécrétion de l'hormone antidiurétique.

Parallèlement, l'appareil juxta-glomérulaire va sécréter la Rénine transformée rapidement en Angiotensine I puis II qui, outre son action vasoactive, stimulera la sécrétion d'aldostérone.

Enfin sécrétion d'ACTH par action du cortico releasing factor et de l'augmentation des catécholamines.

Il faut remarquer que tous ces mécanismes d'homéostasie sont mis en jeu très rapidement pour restaurer un débit cardiaque normal. Naturellement, dans le cas de l'hémorragie avec choc, ils sont insuffisants. Néanmoins leur rôle est capital essentiellement en ce qui concerne la sécrétion de catécholamines.

4°) Rôle des catécholamines

L'élévation des taux sanguins de catécholamines au cours d'une hémorragie, importante peut être considérable.

WATTS (204), chez le chien, montre que l'adrénaline augmente quand la pression systémique diminue au-dessous de 100 mm Hg. L'augmentation est lente jusqu'à 60 mm Hg, puis de plus en plus rapide à mesure que la pression diminue.

L'élévation de la noradrénaline étant moins rapide et plus modeste.

LILLEHEI (135-136) , étudiant le choc hémorragique du chien, trouve des taux d'adrénaline 70 à 100 fois plus élevés que la normale, alors que la noradrénaline s'élevait à 20 fois la normale, et ceci dans les 30 premières minutes de l'expérimentation.

RICHARDSON (159) trouve une élévation d'adrénaline plus modeste mais atteignant toutefois 30 fois la normale.

L'élévation des catécholamines va être responsable :

- d'une hyperglycémie par glycogénolyse
- d'une spléno-contraction
- d'une veino-contraction
- et surtout d'une vasoconstriction artériolaire.

La vaso-constriction artériolaire induite par ces catécholamines va tenter d'empêcher l'effondrement tensionnel. On sait en effet que la pression sanguine dépend de deux facteurs qui sont les résistances périphériques et le débit cardiaque. Ainsi pour une diminution de débit cardiaque

modérée l'élévation des résistances périphériques entraîne une pression sanguine non ou peu diminuée. Inversement une chute modérée de la pression sanguine peut traduire un débit cardiaque effondré.

SMITH (192) montre qu'une chute par hémorragie du débit cardiaque de 21°/° n'entraîne qu'une diminution de la pression systémique de 7°/°; une chute de 45°/° du débit cardiaque, qu'une diminution de 15°/°. On voit donc qu'une chute modérée de la pression sanguine traduit, à condition que les résistances périphériques soient augmentées, comme c'est le cas dans le choc hémorragique, une diminution très importante du débit cardiaque.

Mais cette vasoconstriction périphérique n'est pas uniforme, l'action des catécholamines est sélective, redistribuant par le jeu des résistances, le débit cardiaque. Cette redistribution d'un débit cardiaque diminuée va changer de façon fondamentale la perfusion de nombreux organes.

On sait, en effet, que les organes privilégiés dans cette sorte de redistribution sont le coeur et le cerveau, et que les territoires lésés sont les territoires mésentérique, rénal, pulmonaire et cutané.

5°) Circulation coronaire

VOWLES et HOWARD (202) trouvent chez l'homme une diminution de 54°/° du débit coronaire lorsque la pression sanguine moyenne est à 30 mm Hg. Les résistances périphériques sont alors augmentées de 102°/° tandis que les résistances coronaires sont diminuées de 53°/°.

OPDYKE et FOREMAN (156), chez le chien, trouvent une diminution de 60°/° du débit coronaire lorsque la pression systémique est à 30 mm Hg.

HACKEL et GOODALE (80) chez le chien, montrent que pour une pression sanguine de 50 mm Hg, le débit cardiaque diminue de 71°/° alors que le débit coronaire ne diminue que de 12°/°, l'extraction d'oxygène passant de 64 à 85 °/°.

6°) Circulation cérébrale

STONE (195) chez des volontaires, trouve une diminution des résistances vasculaires cérébrales et de l'extraction d'oxygène.

7°) Circulation pulmonaire

COOK (42) montre une augmentation des résistances pulmonaires au cours du choc hémorragique.

PROCTOR (158) montre chez le babouin une augmentation des résistances pulmonaires qui peut atteindre IO fois la normale.

8°) Circulation rénale

Il existe une forte augmentation des résistances périphériques dans le territoire rénal au cours de l'hémorragie comme l'a montré LANSON (127) chez l'homme.

PHILIPS (144) montre, chez le chien, que si l'hémorragie dépasse 45 cc/kg, le débit rénal devient nul.

LILLEHEI (135-136) fait les mêmes constatations. Pour une hémorragie moins sévère, KUPIC et ABRAMS (121) pratiquant des artériographies rénales chez les chiens saignés, montrent qu'il existe une vasoconstriction; puis dans un deuxième temps, une redistribution du flux restant du cortex vers la médullaire. Ceci est confirmé par CARRIERE (34) qui, utilisant le Kr^{85}, trouve pour une pression sanguine à 50 mm Hg une diminution de 85°/° du débit cortical externe au bout de 30 minutes, de 90°/° au bout de 60 minutes, parfois de 100°/° après 60 minutes. Comme l'expliquent KRAMER (120) et SELKURT (183), cette persistance d'un flux médullaire, alors que le cortex n'est plus vascularisé, détermine une sorte de lavage ou "washout" du gradiant osmotique de l'anse de Henle, et empêche par ce fait la concentration urinaire.

9°) Circulation mésentérique

LILLEHEI (135-136), chez le chien saigné à 40 mm Hg, trouve grâce à la mise en place de flumètre électromagnétique, une diminution de plus de 80°/° du débit de l'artère mésentérique.

Les constatations sont en accord avec les travaux de très nombreux chercheurs, comme GREGG (76). Par ailleurs, la vasoconstriction mésentérique a souvent été observée in-vivo au niveau des vaisseaux mésentériques grâce au biomicroscope. Parmi de nombreux travaux de ce genre, citons ceux de LETERRIER (109), de BERMAN (18) et de MATSUMATO (145). Cette diminution du débit mésentérique entraîne une diminution du flux dans l'artère hépatique et la veine porte.

FRANK et FINE (70), après occlusion de l'artère hépatique, trouvent au cours du choc hémorragique chez le chien, un débit hépatique veineux extrêmement diminué.

GUILLET (77) et ses collaborateurs trouvent une chute du débit artériel hépatique de I07 cm3/mn à 25 cm3/mn, le débit total passant de I89 cm3/mn à 82 cm3/mn, alors que les résistances hépatiques sont multipliées par 3.

10°) Circulation cutanée

La vasoconstriction du territoire cutané est responsable de pâleur et refroidissement. Puis apparaît la cyanose au niveau des extrémités et des genoux avec lenteur de recoloration après pression digitale. A un stade avancé, la cyanose va s'étendre sous forme de tâches marbrées au niveau des cuisses, du thorax, de l'abdomen. Ces signes cutanés ont une grande importance diagnostique dans les états de choc, leur présence signifiant l'urgence d'un traitement énergique.

11°) Circulation capillaire

Ainsi grâce à la décharge des catécholamines induites par la brusque chute du débit cardiaque, la vasoconstriction intense précapillaire dans les

territoires splanchniques et cutanés va tenter d'économiser à l'organisme une certaine quantité de sang nécessaire au bon fonctionnement des cellules cardiaques et nerveuses.

Mais cette action des catécholamines, si elle est bénéfique dans le cas où l'hypovolémie est rapidement corrigée, sera extrêmement nocive si celle-ci persiste. Ce fait, déjà remarqué par MAPOTHER (159) en I875 et CANNON (32) en I923, puis par BLALOCK (22) en I940 qui s'élevait contre l'usage des drogues vasoconstrictrices dans le choc, sera confirmé par WIGGERS en I947 qui, utilisant un vasodilatateur, retarde les lésions de choc chez le chien.

DELAUNAY en I947 écrit : "Les troubles circulatoires généraux provoqués par les endotoxines chez l'animal, ressemblent à beaucoup d'égards à ceux du choc traumatique, hémorragique, anaphylactique ou du choc des brûlés. Les lésions observées peuvent être reproduites par administration prolongée de catécholamines".

En effet, LILLEHEI (133), administrant de l'adrénaline en perfusion à des chiens; crée des lésions identiques à celles du choc hémorragique. Ces lésions sont essentiellement dûes aux perturbations de la circulation capillaire, splanchnique et rénale.

En effet c'est au niveau du territoire capillaire que le choc débute. C'est également là qu'il se termine car le ralentissement circulatoire à ce niveau sera cause de lésions endothéliales. Ces lésions sont responsables d'une fuite plasmatique capillaire réalisant une véritable plasmorragie interne, souvent à l'origine d'échec thérapeutique.

Aussi, c'est au niveau de la lésion capillaire, que de nombreuses recherches se sont orientées.

A l'état normal, des études au biomicroscope ont montré qu'il existait au niveau des artérioles terminales et méta-artérioles des alternances de phases de constriction et de dilatation.

Il existe également des shunts artério-veineux le plus souvent fermés.

Au cours du choc hémorragique, selon LILLEHEI, on peut distinguer deux phases. Lors de la première phase, qu'il appelle "phase d'anoxie ischémique", la constriction des sphincters pré et post-capillaires ralentit la circulation et engendre anoxie et acidose locale.

Aggravant cette situation, il existerait une ouverture des shunts artéri-veineux. La baisse de la pression hydrostatique entraîne un mouvement du liquide extravasculaire vers le capillaire, réalisant l'hémodilution.

La deuxième phase, appelée par LILLEHEI "Anoxie de stase" est caractérisée par la dilatation et la stase sanguine au niveau des capillaires. Il est possible que cette dilatation soit favorisée par l'ouverture des sphincters pré-capillaires dont la sensibilité aux catécholamines serait émoussée par l'acidose locale. Le sphincter veineux serait moins sensible à l'acidose, car travaillant normalement à un pH plus bas, il reste constricté et empêche ainsi l'évacuation du capillaire d'une part, et le retour veineux au coeur droit d'autre part. Ce jeu sphinctérien n'est pas démontré, le phénomène doit en fait être plus complexe. Il est certain qu'après une première phase de constriction; on assiste à la dilatation du capillaire, notamment dans son secteur veineux (14-131-145).

L'anoxie de stase avec acidose locale déterminera, comme nous le verrons dans le chapitre prochain, des lésions biochimiques et cellulaires responsables d'altérations de l'endothélium capillaire, et une fuite plasmatique vers le secteur intersticiel.

Cette fuite est traduite par la baisse du volume plasmatique. Cette baisse, étudiée par LILLEHEI (135-136) sur 76 chiens, avec la technique du Bleu Evans, serait de 26°/° ± 10°/° 2 heures après la réinfusion, et souvent de plus de 40°/° quelques instants avant la mort.

Parallèlement, l'hématocrite s'élève reflétant la perte progressive et continue de plasma. ALLISON (3) trouve des chiffres assez voisins de ceux de LILLEHEI. On comprend dès lors l'importance de ces lésions endothéliales capillaires, responsables à elles seules d'hypovolémie croissante, impossible à corriger. Ces lésions cellulaires de l'endothélium

capillaire dont la cause première est circulatoire, sont en fait la conséquence des perturbations métaboliques et biochimiques que nous allons rapidement étudier.

B - PERTURBATIONS METABOLIQUES

Les perturbations métaboliques au cours du choc ont été la source de nombreux travaux dont ceux de BASHOUR (14), BONNOUS (24), GUYTON (78), LABORIT (124-125), SIMEONE (188), SHUMER (172-174-175-177-178-179).

1°) A l'état normal

Le glucose sanguin pénètre dans la cellule pour se retransformer en glucose 6-phosphate. Le glucose 6-phosphate peut être transformé en glycogène servant de réservoir à glucose. Le glycogène est en effet formé d'une aborisation de molécules de glucose qui peuvent être débranchés par action enzymatique stimulée par les catécholamines et le glucagon. Mais le glucose 6-phosphate peut suivre la voie de la glycolyse pour être transformé en $CO_2 + H_2O$ + énergie.

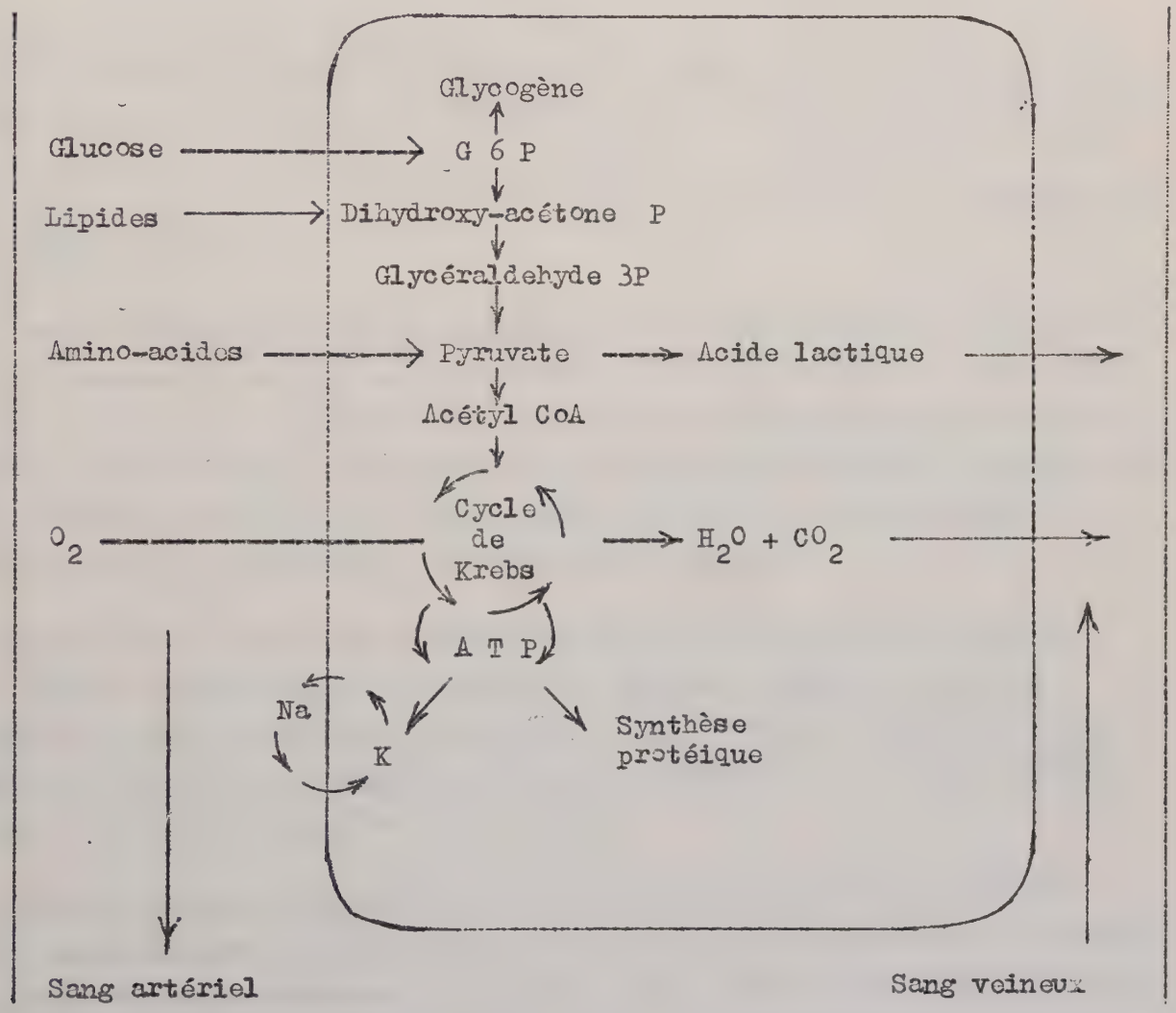
Cette dégradation du glucose en énergie se fait de la façon suivante : le glucose 6-phosphate est transformé en dihydroxy-acétone phosphate, puis en glycéraldehyde-3-phosphate, puis en pyruvate. Ce dernier se transforme en acide lactique et surtout en acétyl coenzyme A qui pénètre dans le cycle de Krebs.

Les aboutissants du cycle de Krebs seront : le CO_2 éliminé dans la capillaire veineux et l'énergie sous forme de ATP. Cette dégradation du glucose en énergie se fait grâce à un processus d'oxydation dans lequel interviennent certains coenzymes comme le NAD, qui joue le rôle d'acceptateurs d'hydrogène. Les faibles réserves cytoplasmiques de NAD seraient rapidement épuisées si la forme réduite $NADH_2$ n'était sans cesse reconvertie en forme oxydée. Cette régénération est réalisée par l'intermédiaire de chaînes respiratoires de la mitochondrie où l'oxygène sert d'agent oxydant.

En définitive la dégradation du glucose fournit de l' adénosine triphosphate, ATP, avec ses liaisons riches en énergie A-P~ P~ P, responsable de la synthèse protéique et du maintien du rapport $\frac{NA}{K}$ intra et extra-cellulaire par le jeu de la pompe à sodium.

Les protides peuvent pénétrer dans la glycolyse au niveau du pyruvate ou au niveau du cycle de Krebs.

Les lipides peuvent y pénétrer au niveau de la dihydroxyacétone phosphate ou de l'acétyl coenzyme A.



2°) Dans l'état de choc

- La vasoconstriction et le ralentissement circulatoire capillaire vont avoir pour conséquence une diminution d'apport oxygéné à la cellule. Cette anoxie ralentit fortement la régénération de NAD par la voie mitochondriale. L'accumulation de $NADH_2$ dans le cytoplasme cellulaire qui en résultera, crée une déviation métabolique. En effet, l'acide pyruvique qui n'est plus oxydé en acétyl COA et ne peut de ce fait pénétrer dans le cycle de Krebs, est réduit en acide lactique selon la réaction :

$$\text{Acide Pyruvique} + NADH_2 \longrightarrow \text{Acide lactique} + NAD^+$$

- Cette conversion fournit du NAD et permet ainsi à la glycolyse de ce poursuivre malgré le déficit en oxygène. Il faut remarquer que le gain énergétique potentiel obtenu par la voie lactique, ne représente que 5°/° de celui réalisé par les voies oxydatives normales aboutissant à la dégradation du glucose en $CO_2 + H_2O$.

L'excès d'acide lactique sera responsable d'acidose métabolique; cette acidose abaisse le seuil d'excitabilité myocardique, diminue sa forme contractile, contribue à augmenter les résistances artérielles pulmonaires et favorise l'hypovolémie en augmentant la perméabilité capillaire. La diminution de la perfusion hépatique et rénale, rend difficile la transformation de l'acide lactique en glycogène dans le cycle de Cori.

- Par ailleurs, les fortes concentrations de catécholamines sanguines vont hâter la dégradation du glycogène en glucose, épuisant ainsi ses réserves. Le foie anoxiques era incapable d'en refaire la synthèse.Ainsi après une première phase d'hyperglycémie déjà constatée par Claude BERNARD, le taux de glucose sanguin va s'effondrer.

L'arrêt du cycle de Krebs diminue la formation des ATP, entraînant ainsi une diminution des synthèses protéiques, une augmentation des phosphates sanguins, une altération du jeu de la pompe sodium-potassium. Le potassium sort de la cellule d'autant qu'ileexiste une acidose métabolique, la kaliémie croît de façon dangereuse alors que le sodium suivi de l'eau pénètre dans la cellule, provoquant un oedème notamment mitochondrial.

Finalement, l'acidose locale, la diminution du potassium cellulaire, l'anoxie, déterminent la rupture des membranes du lysosome contenant les enzymes protéolitiques. On aboutit ainsi à la lyse cellulaire avec libération dans l'espace extra-cellulaire d'enzymes. Ces dernières entraînant la lyse du cément intracellulaire qui, joint à l'atteinte cellulaire, provoque l'extravation plasmatique puis l'hemorragie par rupture capillaire.

A ces troubles métaboliques vont s'ajouter des perturbations des systèmes de la coagulation.

C - LES TROUBLES DE LA COAGULATION

DE TAKATS (52) en I95I, constate une augmentation du temps de coagulation chez les malades en choc hémorragique.

CROWELL (45) en I955, montre qu'il existe deux phases. Dans la première, on note une diminution du temps de coagulation avec hypercoagulabilité. Dans la deuxième, un allongement du temps de coagulation et hypocoagulabilité.

TURPINI (204) en I959, confirme chez le lapin en choc hémorragique l'existence de ces deux phases, avec dans la première augmentation des thromboplastines, diminution du fibrinogène et augmentation de l'activité antifibrinolytique dans la seconde.

HARDAWAY (96-97) consacre de nombreux travaux expérimentaux à ce sujet. Il montre que chez le chien le temps de coagulation diminue lentement jusqu'à la 90è, I20è minute suivant l'hémorragie. A ce moment, il augmente brusquement la libération d'héparine endogène et consommation des facteurs de la coagulation : facteurs I, II, V, VII, VIII X et plaquettes.

La chute de ces facteurs ne peut être expliquée ni par la déplétion et l'hémodilution sanguine ni par l'augmentation de la perméabilité

capillaire aux protéines qui rend compte d'un transfert interstitiel de certains facteurs, comme l'a montré CHIEN pour le fibrinogène dont les taux augmentent considérablement dans la lymphe. Certes, au cours du choc, il existe une insuffisance cellulaire hépatique. On sait en effet que le foie corrige rapidement la diminution des facteurs de l'hémostase et qu'il est capable de synthétiser du fibrinogène à la vitesse de 0,36 g/l/heure. En fait, même une hépatectomie totale n'est pas suivie d'une diminution des différents facteurs de l'hémostase, aussi rapide que ce qu'on observe dans un état de choc hémorragique.

Aussi, le mécanisme qui explique le mieux cette chute des facteurs de l'hémostase est leur consommation au niveau du microthrombose intravasculaire. Ces microthromboses se constitueraient sous l'influence d'un certain nombre de facteurs :

I°) Ralentissement de la circulation capillaire

On sait en effet depuis longtemps que les états pathologiques, tels que l'insuffisance cardiaque avec ralentissement circulatoire périphérique, sont sources de thromboses. Dans le choc, il s'y ajoute hyperviscosité et "sludge", c'est-à-dire agglomération des globules rouges, leucocytes et plaquettes maintes fois vérifiées par observation directe au niveau du mésentère. (I8,I29,I45).

2°) Augmentation des catécholamines et de l'acidose locale

On sait en effet que l'acidification du sang par addition d'acide lactique provoque une hypercoagulabilité et, au-dessous de Ph 6,8 inhibe l'action anticoagulante de l'héparine (5,48,99).

3°) Les thromboplastines pariétales libérées par les endothéliums capillaires lésés par l'anoxie doivent jouer un rôle important.

3°) Les polyptides vasoactifs libérés par les cellules endommagées, et qui sont étroitement liées au système hémostatique, comme nous le verrons dans le chapitre suivant.

Les microthromboses, selon HARDAWAY, seraient à l'origine des lésions anatomiques constatées au cours du choc hémorragique. Dans une de ses expériences, il montre sur des coupes l'existence de nombreux microthrombicapillaires dans les régions sous-jacentes aux zones hémorragiques gastriques, intestinales, pulmonaires, hépatiques et rénales.

- Par ailleurs, il constate qu'un traitement anticoagulant au cours du choc hémorragique canin augmente la survie (88-94).

Bien que ce fait soit nié par LILLEHEI (135-136) et que la technique expérimentale de HARDAWAY ait pu être critiquée (130) de très nombreuses recherches semblent prouver l'existence de cette coagulation intra-vasculaire (4-5-8-25-56-58-59-66-67-68-113-117-128-139-165).

La difficulté de mettre en évidence des microthromboses a l'autopsie vient certainement de la fibrinolyse secondaire à la coagulation intravasculaire.

-LENART (130) montre que l'on ne peut trouver de microthromboses que si on bloque la fibrinolyse.

- Au cours du choc, la fibrinolyse est objectivée par l'existence de produits de dégradation de la fibrine, et ceux-ci semblent proportionnels à l'intensité des microthromboses anatomiques. A l'état normal, il semble que coagulation et fibrinolyse s'équilibrent sans cesse par un balancement judicieux. Dans le choc, tout se passe comme si un facteur déclenchant peut être situé au niveau de l'endothélium capillaire, emballe le mécanisme hémostatique. Il apparaît alors, comme l'a montré ATTAR (8) une succession de pics de coagulation et de fibrinolyse. Les facteurs de coagulation baissent rapidement, d'autant qu'il existe une fuite protéique capillaire et un foie anoxique incapable de les renouveler rapidement. Les conséquences sont :

- hémorragies capillaires
- accroissement de l'anoxie au niveau des tissus.

En fait, il est probable que les perturbations de l'hémostase au cours du choc soient bien plus complexes. On sait notamment que coagulation et surtout fibrinolyse sont en relarion étroite avec la formation de substances vaso-actives telles que les kinines.

D - ROLE DES SUBSTANCES VASOACTIVES

Si la vasoconstriction dans la première phase du choc est dûe aux catécholamines, la deuxième phase de dilatation avec vasoplégie capillaire est plus délicate à comprendre. L'ouverture du sphincter artériel par acidose locale alors que le sphincter veineux reste constricté n'est pas démontrée.

L'action vasodilatatrice de la ferritine réduite sécrétée par le foie anoxique, n'est plus admise.

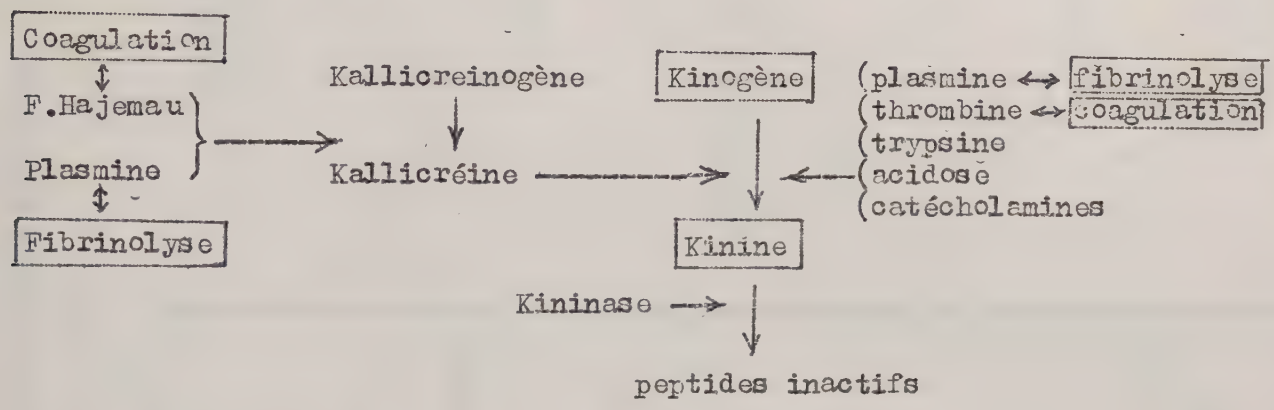
Parmi les substances vasocatives telles que histamine, sérotonine angioteusine, vasopressine, catécholamines, l'étude des kines est très intéressante.

Les kinines sont des polypeptides dont les actions principales sont :

- la vasodilatation artériolaire et capillaire avec veinoconstriction
- l'accroissement de la perméabilité capillaire
- les actions sur le muscle lisse, la douleur, la mobilisation leucocytaire.

Leur formation (11-31) est étroitement liée aux systèmes de la fibrinolyse et de la coagulation. En effet, comme l'a montré BACK, l'activation d'un des systèmes peut entraîner l'activation des autres. De façon schématique, les kinines sont le résultat de la transformation de kininogènes sous l'action de Kallikreines, eux-mêmes issus de kallikreinogènes.

Les transformations de kallikreinogène en kallikreines et des kinogènes en kinines sont influencées par des facteurs d'activation ou d'inhibition. Les kinines ont une vie très courte car elles sont détruites par des kininases plasmatiques.



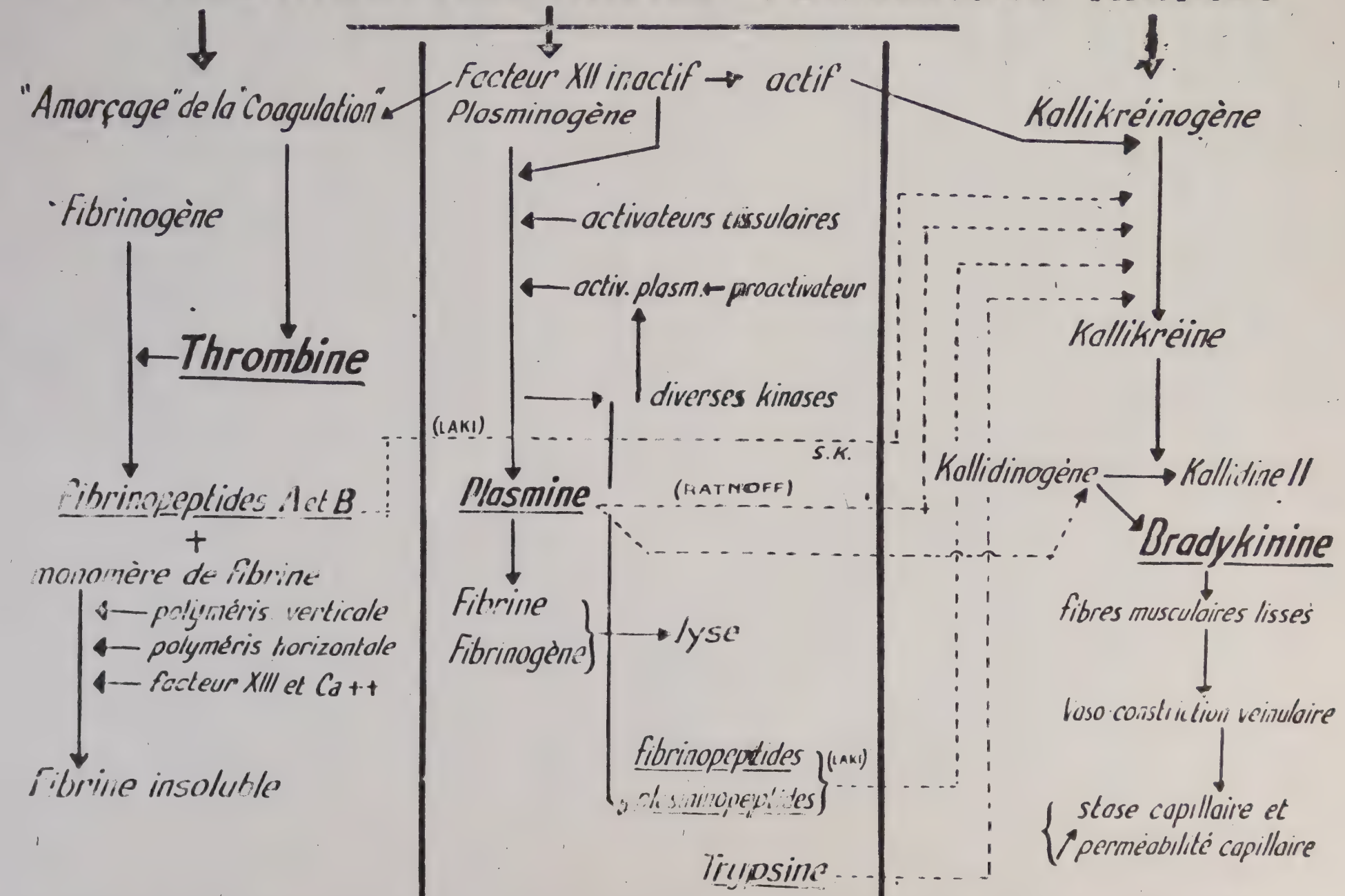
La transformation de kallikreinogène en kallikreine est activée par le facteur Hageman et la plasmine.

Le Kininogène se transforme en kinine sous l'action de kallikreine et d'autres facteurs tels que plasmine, trypsine, thrombine, acidose et catécholamines.

On s'aperçoit ainsi que le facteur Hageman joue un rôle au niveau des trois systèmes : coagulation, fibrinolyse, kinine (voire schéma page suivante). Il amorce en effet la coagulation, il favorise la transformation de plasminogène en plasmine, il stimule la transformation de kallikreinogène en kallikreine. Par ailleurs, la thrombine et la plasmine jouent un rôle important dans la formation de kinines à différents stades, comme nous venons de le voir.

Au cours de l'état de choc, le système des kinines va être entraîné par l'emballement des systèmes coagulation-fibrinolyse. De plus, d'autres facteurs favorisant vont jouer leur rôle tel que catécholamines en excès, acidose métabolique locale et surtout protéases libérées par le lysosome détruit.

SYNERGALLÉLISME et INTERACTION des PROCESSUS de : COAGULATION - FIBRINOLYSE - FORMATION de "KININES"



Extrait de l'ouvrage de : J-G BERNARD, J. MIGHE, P. PICARD : "LE CAPILLAIRE et sa Pathologie"

BACK (11) montre que l'injection de plasmine entraîne une chute tensionnelle avec libération de kinines. Par ailleurs, l'état de choc s'accompagne de diminution de kinogène.

L'administration de kinine ou kallikreinis donne des états circulatoires comparables au choc.

En définitive, l'augmentation des kinines par leur action de vasodilatation capillaire, de constriction veineuse et l'augmentation de la perméabilité capillaire, contribuent à accroître anoxie périphérique et fuite capillaire.

E - CONSEQUENCES DE L'ETAT DE CHOC HEMORRAGIQUE AU NIVEAU DES DIFFERENTS ORGANES

1°) Le cœur

En I942 WIGGERS et WERLE (212) notaient qu'à la fin du choc hémorragique, la pression auriculaire droite s'élevait alors que la pression systémique diminuait. WIGGERS concluait qu'il existait une défaillance terminale dans la force contractile du myocarde.

De nombreux auteurs, tels que KONDO et KATZ (118) KOHLSTAEDT et PAGE (119) CROWELL et GUYTON (46) confirmaient cette conception.

BING (20) montre qu'il existe une anoxie myocardique au cours du choc hémorragique, en étudiant la différence de potentiel d'oxyde réduction dans le sang artériel et veineux coronaire.

HACKEL et BREITENECKER (79) montrent que pour un choc hémorragique de courte durée, l'extraction des pyruvates et lactates ainsi que la consommation d'oxygène par le myocarde revenaient à la normale après réinfusion. Pour un choc hémorragique plus long, ces taux reviennent à des chiffres inférieurs à la normale. Les auteurs concluent qu'après un certain temps d'hypotension hypovolémique, il existe des anomalies irréversibles, en particulier enzymatiques, au niveau du muscle cardiaque.

D'après MASSION (I44) et BING (20) l'anoxie myocardique pouvait être un facteur de dépression cardiaque. MASSION, en créant une privation brutale d'oxygène, montre que glycogène et glucose baissent rapidement, parallèlement, l'acide lactique augmente alors que l'A.T.P. diminue. L'augmentation des A.M.P. et A.D.P. étant proportionnellement bien moindre, le total des nucléotides adénosines diminue. Ceci est le résultat de la dégradation des nucléotides adénines en adénosines et phosphates inorganiques.

Dans l'état de choc, les variations métaboliques sont moins brutales. BING a trouvé pendant le choc hémorragique, une diminution du flux coronaire après la réinfusion, avec, comme l'ont également montré HACKEL et BREITENECKER, une diminution de consommation de l'oxygène du glucose, et une baisse de l'extraction du pyruvate myocardique.

D'autre part, sur le plan anatomique, SHEEHAN relève dans 85°/° des cas, la présence de petites hémorragies sous endocardiques sur la face gauche du septum ventriculaire à quelques centimètres des valves aortiques.

L'examen histologique retrouve en outre des petits foyers de nécrose et infiltrats leucocytaires. La microscopie électronique (I64) objective des fragmentation des bandes Z, de l'oedème et des translocations mitochondriales, des rétractions de myofibrilles lésées. Il est donc évident qu'il existe une souffrance myocardique au cours du choc. Cependant de nombreux auteurs, tels que SIMEONS (I88), se refusent à rendre le coeur responsable du déclin progressif tensionnel dans le choc hémorragique. La force de contraction cardiaque ne diminuerait que dans les dernières minutes de l'expérience, bien après la baisse tensionnelle.

2°) <u>Poumons</u>

PROCTOR (158), chez le babouin, montre une augmentation des résistances périphériques pulmonaires. Ceci est confirmé par COOK (42) qui, par microphotographie et colorations spéciales, objective la dilatation et la stagnation capillaire.

Les lésions anatomiques constatées au cours du choc hémorragique expérimental montrent (164) dilatation capillaire avec oedème focal et hémorragie intra-alvéolaire.

3°) Le tractus digestif

Le territoire mésentérique soumis à une vasoconstriction intense, est celui qui va souffrir au maximum de l'anoxie capillaire. Chez le chien, cette anoxie capillaire va être responsable de nécrose ischémique de la muqueuse gastrique et intestinale. La vérification anatomique objective le plus souvent des lésions considérables de la muqueuse de l'estomac au colon alors que la lumière du tube digestif est remplie de sang.

Il existe probablement chez les chiens une particulière sensibilité du territoire mésentérique à l'état de choc.

SPANNER (136) pensait que ceci pouvait s'expliquer par l'existence d'un sphincter sus-hépatique particulièrement susceptible aux catécholamines. En fait, LILLEHEI (135) en créant un shunt porto-cave et évitant ainsi le passage du sang veineux mésentérique par le foie, retrouve les mêmes lésions intestinales.

Une explication plus plausible également avancée par SPANNER vient de l'étude de la disposition des artères terminales de l'intestin grêle. En effet, chez le chien, elles sont incluses dans la muqueuse même, alors que, chez l'homme, elles se trouvent dans la sous-muqueuse. Quoiqu'il en soit, chez le chien, LILLEHEI (135) par de très belles expériences de choc hémorragique avec perfusions croisées, démontre la responsabilité du territoire de l'artère mésentérique dans l'évolution léthale.

FINE (64-72) pensait que ces lésions de la muqueuse intestinale étaient responsables du passage dans le courant sanguin à partir de la lumière intestinale de toxines déterminant, grâce à une dépression du système réticulo-endothélial, la défaillance circulatoire terminale. Ceci n'a pu être vérifié (135). Les antibiotiques intestinaux ne protégeant pas les chiens du choc et les coprocultures faites en cours d'expérience restent stériles.

Aussi bien qu'il existe des différences entre espèces, les troubles capillaires du territoire mésentérique ont une grande responsabilité dans l'évolution de l'état de choc.

Actuellement, les progrès de la thérapeutique et de la réanimation permettent à beaucoup de malades de passer un cap critique dans l'état de choc; Il est fréquent alors chez ces malades de voir dans les jours suivants le choc apparaître des hémorragies digestives dont la cause est souvent un ou plusieurs ulcères gastro-duodénaux. BROOK (28) étudiant attentivement les chiens ayant survécu à un choc hémorragique, constate leur décès dans les deux semaines suivantes avec à l'autopsie, des lésions hémorragiques digestives importantes. Cette analogie avec l'homme est frappante.

4°) Le foie

Dépendant du système mésentérique, le foie va également subir de graves dommages dans le choc hémorragique.

Les études de microscopie électronique faites par GUILLET et ses Collaborateurs (77) ont montré au niveau du foie : une congestion intense des sinusoïdes dont la lumière élargie est encombrée par des processions de globules rouges tassés les uns contre les autres, et des agrégats de fibrine.

L'atteinte de la paroisse sinusoïdale se manifeste d'abord par l'élargissement de l'espace de Disse, puis l'altération et parfois la destruction partielle ou totale de la bordure endothéliale. Dans tous les cas, on observe une disparition du glycogène alors que la glycémie s'élève dans la première partie de l'état de choc. Parallèlement à l'augmentation de l'acide lactique, s'observent des lésions progressives des mitochondries avec gonflement, clarification, désorganisation des crêtes et dégénérescence vacuolaire. Les lésions de l'ergastoplasme marchent de pair, et alors que la microscopie optique ne décèle pas encore d'altérations cellulaires notables, se distinguent déjà des foyers prenecrotiques avec apparition de produits de désintégration.

Ainsi s'explique l'arrêt des principales fonctions métaboliques du foie - tels le glycogèn o formation, transformation de l'acide lactique dans le cycle de Cori, synthèse des facteurs de la coagulation, detoxication, comme le prouve l'hyperamoniémie, diminution enfin des fonctions de désamination avec augmentation des acides aminés sanguins.

5°) Les reins

Nous avons vu l'importante réduction du débit rénal essentiellement aux dépens de la corticale, avec comme résultat la destruction du gradiant osmotique de l'anse de Henle.

Cette anoxie rénale va être responsable de lésions cellulaires, oedème interstitiel., congestion et foyers de nécrose.

Chez l'homme, on sait la particulière sensibilité rénale à l'anoxie et à la baisse de débit. On connait l'importance diagnostique que prend une chute de la diurèse horaire dans un choc débutant alors que lorsque le choc est constitué, l'anurie est de règle.

6°) Les autres organes

Pour terminer, signalons qu'au niveau des surrénales du pancréas, de l'hypophyse, de l'endomètre, des lésions de nécrose cellulaire peuvent également se voir. En ce qui concerne le territoire cutané, moins étudié, il prend surtout une importance considérable pour le clinicien car son refroidissement puis sa cyanose sont un reflet direct observable des perturbations circulatoires capillaires.

F - SCHEMA GENERAL

On s'aperçoit que le choc hémorragique est un phénomène complexe dominé par une perfusion tissulaire inadéquate aux conséquences multiples. Néanmoins pour nous résumer on peut en donner le schéma suivant. L'hypovolémie détermine une diminution du retour veineux. La chute du débit cardiaque ainsi provoquée détermine une décharge de catécholamines qui diminuent la perfusion capillaire dans de vastes territoires, splanchniques rénal, pulmonaire et cutané.

Si le débit cardiaque n'est pas restauré, cette perfusion capillaire inadéquate aura comme conséquence l'anoxie suivie d'acidose métabolique bientôt aggravée par le sludge puis la coagulation intravasculaire. A ceci va s'ajouter la formation de substances vaso-actives comme les kinines le tout concourant à une stase sanguine dans des capillaires dilatées réalisant un piégeage circulatoire. L'augmentation de la perméabilité capillaire et surtout les lésions de son endothélium anoxique, aboutissent finalement à la fuite plasmatique réduisant encore le retour veineux à un coeur travaillant dans des conditions métaboliques anormales.

Le cercle vicieux est bouclé, seule la restauration d'une perfusion capillaire adéquate peut le rompre. Mais lorsqu'on agit trop tard les lésions cellulaires capillaires sont si intenses que la restauration de cette perfusion capillaire devient impossible.

On parle alors de choc "irréversible". Mais si ce terme peut être employé en expérimentation, il serait dangereux d'en faire usage en clinique humaine. En effet, pour l'affirmer, il n'existe pas de critère suffisamment sûr. Néanmoins, un certain nombre de critères étudiés en expérimentation déterminent des facteurs de gravité qui sont intéressants à connaître.

G - FACTEURS DE GRAVITE

1°) pH, Acidose lactique et Kaliémie

SELMONOSKY (184) en utilisant la technique de WIGGERS maintient grâce à une perfusion de THAM le pH, la PCO2 et la réserve alcaline. Il ne trouve pas néanmoins de différence de survie avec le lot témoin et conclut que l'acidose ne saurait être un critère d'irréversibilité. Cette conception est soutenue par LILLEHEI et d'autres auteurs, tels que ROSENBERG (161).

Toutefois la chute du pH est un critère de gravité certain car il mesure les perturbations du métabolisme cellulaire en anaérobiose.

Par ailleurs l'acidose métabolique a comme conséquence une augmentation du potassium sérique. Celle-ci peut-être considérable d'autant que l'anurie empêche son excretion. Or on connaît les troubles cardiaques tels que bloc auriculo-ventriculaire ou bloc intra-ventriculaire au cours des hyperkaliémies pouvant être responsables d'arrêt cardiaque ou de coeur inefficace.

2°) La dette en oxygène

Semble être un critère de gravité plus sensible que le pH.

GUYTON et CROWELL (78) dans le choc hémorragique expérimental, ont trouvé que si la dette d'oxygène était de I50 ml O2/kg il n'y avait aucun survivant; si la dette était de I25 ml O2/kg il y avait 50°/° de survivants enfin si elle était de I00 ml O2/kg il y avait I00°/° environ de survivants. Les auteurs concluent que l'irréversibilité du choc est caractérisée par une dette en oxygène supérieure à I50 ml O2/kg.

Le calcul de cette dette en oxygène est assez délicat. Cependant on peut en avoir une estimation correcte grâce à la relation de HUCKABEE (I07-I08-I09) mesurant l'excès de lactate selon la formule :

$$xL = (L_t - Lo) - (P_t - Po)\frac{Lo}{Po}$$

où Lo et Po sont les taux de lactate et pyruvate au temps 0 et L_t et P_t les taux de lactate et pyruvate au temps t.

Pour WEIL (207) un excès de lactate supérieur à 4 millimoles par litre signifierait une issue fatale.

3°) L'augmentation de l'hématocrite et des protides

est certainement un signe péjoratif dans le choc expérimental comme l'a montré LILLEHEI car elle correspond dans le choc hémorragique à une fuite plasmatique capillaire.

4°) L'atteinte cardiaque

Comme nous l'avons vu, de nombreux auteurs lui attribuent une responsabilité dans l'échec circulatoire du choc hémorragique. Aussi l'augmentation de la pression auriculaire droite dans un contexte hypovolémique prend une significàtion importante.

En fait, si les facteurs étudiés ci-dessus comportent pour chacun d'entre eux un élément péjoratif, on ne peut faire porter à l'un d'eux la responsabilité entière de l'irréversibilité du choc.

Le problème qui nous intéressait était de savoir si l'hémisuccinate d'hydrocortisone à forte dose retardait ou annulait l'élément d'irréversibilité dans le choc et de quelle façon.

Dans quelle mesure peut-on s'attendre à une action de l'hémisuccinate d'hydrocortisone ?

H - MODE D'ACTION DE L'HEMISUCCINATE D'HYDROCORTISONE A FORTE DOSE

Quelle est l'action de l'hémisuccinate d'hydrocortisone dans un état de choc (HHC) lorsqu'on l'injecte à doses pharmacodynamiques ? Bien que de nombreux travaux aient été consacrés à ce problème, son mode d'action reste encore bien mystérieux.

HOWARD et FRANCK (105) ont montré qu'il n'y a pas, au cours du choc hémorragique, malgré la diminution du débit surrénalien, un manque de corticoïdes en tant qu'hormone.

Dans l'état de choc l'action de l'hémisuccinate d'hydrocortisone doit donc être envisagée sous un autre aspect que celui de l'action physiologique des corticoïdes. Cette action peut être étudiée en plusieurs chapitres.

1°) Action sur les résistances périphériques et le débit cardiaque

Il avait été écrit que l'hémisuccinate d'hydrocortisone renforçait l'action des catécholamines dont l'effet serait emoussé par l'acidose. Ceci a été infirmé de façon formelle par SHUBIN et WEIL (187). Il semble au contraire que des doses fortes de corticoïdes abaissent les résistances périphériques et augmentent le débit cardiaque, ce qui est le but recherché dans les traitements de l'état de choc.

HOFFMAN et EMMRICH (100) en 1959 notent, après cortisone et prednisone un allongement du temps d'éjection et un raccourcissement de la contraction isométrique.

SAYERS et SOLOMON (168) constatent que les corticoïdes, sur une préparation coeur-poumons, augmentent le débit cardiaque et la pression sanguine.

DEGERLI (50) montre l'action protectrice des corticoïdes sur une préparation coeur-poumins.

TANZ (199), sur un coeur perfusé et sous stimulation continue, trouve des lésions dégénératives au bout de 6 heures alors que lorsqu'on ajoute de la cortisone, on constate une intégrité cellulaire.

SCHUMER (175) observe chez le singe en choc hémorragique que l'injection de corticoïdes faisait disparaître au niveau du mésentère le sludge et accroissait le débit dans les capillaires.

SAMBHI (167) montre qu'une injection massive de glucocorticoïdes chez des malades choqués, fait passer les débits cardiaques de 2,18 à 2,98 l/mn alors que les résistances périphériques passent de 1 440 à 1 040 dynes/sec/cm3.

Dans un autre travail (166), en injectant par voie veineuse 500 mg d'HHC chez 13 sujets normaux, il trouve un index cardiaque qui passe de 3 $l/m/m^2$ (2,4 à 4,1) à 3,9 $l/m/m^2$ (3,5 à 4,8).

La tension sanguine ne changeant pas de façon significative (86 mmgHg 90 mmHg) alors que les résistances périphériques chutent de 25°/°, la pression veineuse reste inchangée.

LILLEHEI (136) avec des doses de 10 à 15 mg/kg d'HHC protège les chiens contre le choc adrénalinique. Dans le choc cardiogénique expérimental en injectant des doses de 150 mg/kg la chute des résistances périphériques est telle que l'action de la phénoxybenzamine est nulle. WILSON (213) trouve également une augmentation du débit cardiaque d'autant plus importante qu'il est bas, et ceci pendant 1 h à 1 h 30. Les résistances périphériques diminuent de 14°/° pendant les 30 premières minutes pour remonter ensuite. La pression sanguine monte lentement.

Il semble donc certain que l'HHC à forte dose augmente le débit cardiaque et abaisse les résistances périphériques.

Baisse des résistances périphériques

La baisse des résistances périphériques semble être une action directe de l'HHC sur le capillaire, peut-être en agissant sur le sphincter précapillaire, comme le croit LILLEHEI. Toutefois, l'hémisuccinate n'agit pas comme un adrenolytique et en particulier ce n'est pas un alphalytique. L'hémisuccinate a-t-il une action antikinine ? Ceci reste à prouver. En fait le mode d'action de l'hémisuccinate sur la baisse des résistances périphériques n'est pas élucidé.

Augmentation du débit cardiaque

Ici encore maintes fois prouvé en clinique et en expérimentation, le pourquoi des choses n'est pas clair.

Peut-être faut-il en chercher la cause dans le métabolisme de la cellule cardiaque.

2°) Hémisuccinate et métabolisme

OJI et SHREEVE par marquage radioactif ont montré que les corticoïdes multipliaient par cinq le taux de glucose libre radioactif à partir de lactate et malate marqués.

SCHUMER (I75) injectant du glucose marqué au C^{I4} à des rats choqués trouve après corticothérapie une diminution de lactate radioactif et une augmentation de produits marqués tels que pyruvate et composés du cycle de Krebs, tels que malate.

Il semble donc que les corticoïdes permettent un shunt du bloc anoxique pyruvate-acétyl CO A.

Les mêmes auteurs étudiant 50 cas de choc chez l'homme, trouvent une diminution de la lactacidémie après injection de fortes doses de corticoïdes.

FERGELSON montre la baisse de l'ATP dans le foie après surrénalectomie et son augmentation après injection de glucocorticoïdes. Chez l'homme (65) la baisse de phosphate inorganique sérique après injection de corticoïdes indique l'incorporation de phosphates dans la production d'ATP.

BOUYARD et LABORIT (6-7) insistent sur l'action réductrice du NADP des corticoïdes en rapprochant leur action des digitaliques par les modifications de transfert d'électrons (en particulier transfert d'hydrogène).

3°) Hémisuccinate d'hydrocortisone et capillaire

Outre l'amélioration du flux par baisse des résistances périphériques l'action essentielle semble être une augmentation du tonus et de la résistance des parois capillaires. SOMANI (193) met en évidence l'arrêt de la diffusion des colorants hors des capillaires rendus hypersensibles par le venin de serpent. Or on connait les troubles de perméabilité capillaire dans le choc.

4°) H.H.C. et cellule

Il semble que l'hydrocortisone ait une action sur la membrane cellulaire et celle du lysosome qu'elle protègerait au cours de l'anoxie de choc, comme le montrent les travaux de microscopie électronique de SCHUMER et NYHAS (175).

En définitive

Bien que de nombreux travaux aient été inspirés par l'hémisuccinate d'hydrocortisone dans le choc, les seuls faits acquis semblent être :

1.- L'augmentation du débit cardiaque et la baisse des résistances périphériques améliorant ainsi la perfusion capillaire et l'anoxie périphérique.

2.- La diminution de la perméabilité capillaire qui tendrait à éviter la fuite plasmatique

3.- La protection des membranes cellulaires en particulier celle des lysosomes qui tendrait à éviter les phénomènes de protéolyse.

III - ETUDE EXPERIMENTALE

A - LES DIFFERENTES TECHNIQUES EXPERIMENTALES DE CHOC HEMORRAGIQUE

1°) Généralités

Elles se ressemblent toutes. D'une façon générale, les chiens sont saignés par voie fémorale jusqu'à une pression systémique moyenne donnée.

La phase hypotensive dure un temps variable au bout duquel le chien est réinfusé par voie artérielle ou veineuse.

En faisant varier la rapidité de saignée; le niveau et la durée de l'hypovolémie, on obtient des taux de survie variables.

Ainsi selon FINE (64) une hypotension à 35 mm Hg pendant 90 à 120 mn donne 80°/° de survivants; au-delà de 4 heures on obtient 80°/° de mortalité. Les grandes différences entre techniques concernent :

- la préparation du chien
- l'anesthésie
- la manière de maintenir la phase hypotensive.

a) La préparation du chien

- de façon habituelle, le chien est à jeûn depuis 16 heures
- certains donnent un vermifuge quelques jours avant l'expérience.
- certains enfin pratiquent une splénectomie dans les semaines précédentes pour éviter l'apport sanguin de la chasse splénique.

b) L'anesthésie

Au cas où l'expérience comporte des actes chirurgicaux majeurs, elle est évidemment nécessaire.

Mais il faut savoir que celle-ci (pentobarbital sodique le plus souvent) entraîne une inhibition (188) vagale avec tachycardie aux environs de 200, comme nous avons pu le vérifier dans une série précédente.

Aussi lorsque l'anesthésie générale n'est pas nécessaire, il faut préférer la morphine à raison de 2 à 3 mg/kg en I.M.

Ceci est amplement suffisant pour les petits actes chirurgicaux tels que les dénudations qui se feront sous lignocaîne.

c) La phase hypotensive

La phase hypotensive peut-être obtenue de plusieurs manières. Soit en soustrayant un volume fixe de sang, calculé le plus souvent en pourcentage du poids corporel ou en pourcentage du volume sanguin calculé avant la saignée, soit en prenant comme référence non pas le volume mais la pression sanguine.

1.- Saignée à volume constant

Peu d'auteurs utilisent cette méthode car pour un même volume il existe de grandes variations réactionnelles d'un chien à un autre. Si le volume de saignée est important, on risque un grand nombre de décès dans les premières minutes de l'expérience. S'il est moins important on obtient un pourcentage importantdde survivants. C'est pourquoi la plupart des auteurs créent un choc hémorragique à pression constante.

2.- Saignées à pression constante

De manière générale, le chien est saigné dans un flacon dont la hauteur par rapport à l'aorte définit le niveau tensionnel recherché. Par élévation ou abaissement du flacon on saigne ou réinfuse le chien.

L'hypotension peut être constante pendant toute la phase hypovolémique ou bien il peut y avoir plusieurs paliers tensionnels durant cette phase.

- Hypotention à plusieurs paliers :

C'est la technique de WIGGERS (208-210) avec une première phase

hypotensive entre 60 et 50 mm Hg pendant 90 minutes suivie d'une deuxième saignée de 5 minutes pour aboutir à un palier entre 40 et 30 mm Hg pendant 45 minutes.

La retransfusion durant ensuite 30 minutes, le volume de saignée moyen est alors de 52 cc/kg, la mortalité est de 68 à I00°/° avec une moyenne de 82°/°.

D'autres modèles tels que celui de GREGA (75) emploient une première phase hypotensive plus basse que la seconde : 35 mm Hg pendant 30 minutes, puis 60 mm Hg pendant 90 minutes. Cette méthode est intéressante car elle permet de clamper le cathéter de saignée pendant la deuxième phase lorsque la tension est suffisamment élevée.

Le clampage élimine les mouvements spontanés de sang qui se font entre le flacon de saignée et le chien, et qui assurent une pression constante. Après clampage, on assiste très souvent à une baisse de pression sanguine. Il est évident alors que si le clampage est fait à un palier de pression basse telle que 35 mm Hg, la chute tensionnelle spontanée détermine la mort précoce de l'animal. Cet inconvénient est donc éliminé si le clampage est fait à un moment où le palier tensionnel est suffisamment élevé, comme dans la technique de GREGA. Nous avons utilisé cette technique pour IO chiens, mais le pourcentage de survie obtenu par nous était si important qu'il nous a fallu renoncer à cette technique. Aussi les résultats concernant ces chiens ne font pas partie de ce travail.

- <u>Hypotension à un seul palier</u>

Le niveau tensionnel recherché reste stable pendant toute la phase hypotensive. Le cathéter reliant le flacon à l'artère fémorale n'est pas clampé, sa hauteur assurant une pression sanguine constante. Si elle a tendance à monter, le chien saignera dans le flacon, si elle a tendance à baisser, le sang du flacon sera spontanément réinfusé au chien.

Cette technique est particulièrement intéressante car on assiste à des phases dont la deuxième est capitale. En effet dans un premier temps après avoir obtenu l'hypotension désirée, le chien va continuer à saigner

dans le flacon, cette saignée supplémentaire représentant les défenses de l'organisme telles que chasse splénique, hémodilution, vasoconstriction.

Au bout d'un certain temps, l'inverse va se produire et on assiste au passage de sang du flacon vers le chien pour assurer une même tension. Ce volume de sang retourné à l'animal est proportionnel à la gravité du choc car il représente la faillite circulatoire capillaire et la fuite de liquide à son niveau.

LILLEHEI et FINE (64) ont montré que si ce volume était de 45°/° du volume de saignée total, la mortalité était de 100°/°.

B - TECHNIQUE UTILISEE

Nous avons employé la technique de LAMSON FINE -64-135) utilisée par LILLEHEI sur de très larges séries et donnant 90°/° de mortalité en 12 heures ou moins.

- 20 chiens batards de 10,9 kg à 20 kg ont été utilisés à jeûn depuis 20 heures mais avec eau à volonté. Ils sont pesés 2 heures avant la saignée, après quoi ils reçoivent en intra-musculaire 2 mg/kg de chlorhydrate de morphine. Une heure avant la saignée, le chien est placé sur la table d'opération. Pour rendre sa position plus aisée les pattes avant sont en décubitus latéral, le bassin est maintenu en décubitus dorsal. Après anesthésie locale à la Lignocaïne à 2°/° on pratique dans des conditions d'asepsie chirurgicale les dénudations de la jugulaire droite et de l'artère fémorale gauche.

Les cathéters utilisés sont rincés avec une solution stérile contenant 10 mg d'héparine pour 100 ml de glucosé à 5°/°.

Un cathéter VIGON 20 est poussé dans la jugulaire jusqu'à l'oreillette droite. Par son intermédiaire, on injecte 2 mg/kg d'héparine. Après quoi, par incision de l'artère fémorale on met en place un cathéter veinoflex 40 poussé dans l'aorte.

Le cathéter jugulaire est relié à un robinet à 3 voies qui permet la prise d'échantillons veineux et la connection avec un manotube pour prise de pression.

Le cathéter de l'artère fémorale est relié à une poche de saignée Travenol par l'intermédiaire d'une tubulaire siliconée et un robinet à 3 voies pour prise d'échantillons sanguins artériels.

Par l'intermédiaire du cathéter fémoral on pousse à l'intérieur de celui-ci jusque dans l'aorte un microcathéter relié à un manotube pour prise de pression intra-aortique.

Les pressions aortique et auriculaire droites sont enregistrées par un capteur de pression Massiot Philips à perfusion continue de type Grandjean et transformateurs de pression Statham.

Les pressions sont prises de façon continue ainsi que l'électrocardiogramme. Pour un certain nombre de chiens, des pressions de l'artère pulmonaire ont été enregistrées, mais ceci de façon non systématique en raison de difficultés techniques pour passer dans l'artère pulmonaire avec le cathéter flottant et de manque de temps.

Au temps D, après prise des mesures de base, on débute la saignée qui dure I5 minutes pour aboutir à une pression moyenne de 40 mm Hg.

En ajustant la hauteur de la poche de saignée, on maintient la pression systémique moyenne entre 35 et 40 mm Hg pendant 4 h 30.

Au bout de 4 h 30, on réinfuse l'animal par voie artérielle en moins de I5 minutes.

Mesures

- Les pressions et l'ECG surveillés de façon continue sont enregistrées toutes les I5 minutes ainsi que la fréquence respiratoire et cardiaque.

- La poche de saignée est pesée tous les quarts d'heure

- Toutes les deux heures à partir du temps 0 sont prélevés :

Un échantillon sanguin artériel pour mesure de :

pH
pCO_2
pO_2
SaO_2
hématocrite
protides
sodium
potassium
chlore
réserve alcaline
acide lactique
acide pyruvique

Un échantillon veineux prélevé par le cathéter de l'oreillette droite pour :

pH
pCO_2
pO_2
SaO_2
hématocrite

Ces échantillons sanguins sont compensés chaque fois par une quantité équivalente de sérum physiologique.

- Dans les cas où des volémies ont été pratiquées, elles sont faites avec le sérum albumine marqué à l'I 131 avant la saignée
après la retransfusion à la 5è h
et à 7 h 30.

Les mesures étaient pratiquées jusqu'à la 12è ou 13è heure de l'expérience. Tous les chiens étaient autopsiés.

Dans le cas où le chien survivait plus de 24 heures, il était sacrifié par chlorure de potassium intra-veineux et une autopsie était faite comme précédemment.

Les 20 chiens ont été divisés en deux groupes de IO par équivalence de poids.

Dans le groupe A, les chiens reçurent à la 45è minute de l'expérience 2 ml/kg de sérum glucosé isotonique.

Dans le groupe B les chiens reçurent à la 45è minute de l'expérience IOO mg/kg d'hémisuccinate d'hydrocortisone.

C - RAISONS DU CHOIX DE LA TECHNIQUE

Nous avons utilisé la technique de LANSON FINE pour plusieurs raisons :

Utilisée par de nombreux auteurs dont LILLEHEI sur de très larges séries, les pourcentages de survie étaient bien établis, ce qui était nécessaire pour notre expérimentation ne comportant qu'un nombre limité d'animaux.

Par ailleurs l'étude des volumes de saignée en particulier le volume de sang retourné à l'animal nous a paru particulièrement intéressant puisqu'ils sont un reflet de la fuite liquidienne capillaire. L'hypotension sur un seul palier permet une étude des paramètres biochimiques plus linéaire que lorsqu'on utilise 2 paliers tensionnels.

IV - RESULTATS

Nous avons classé les résultats en plusieurs chapitres :

- Pourcentage et temps de survie
- Volumes de saignée
- Pressions auriculaires droite et aortiques, fréquences respiratoires et cardiaques
- Equilibre acido-basique
- Pressions partielles d'oxygène et saturations oxygénées du sang
- Hématocrite, protides et volémies
- Electrolytes comprenant sodium, chlore et potassium
- Circonstances de décès
- Anatomie pathologique comprenant les constatations macroscopiques et l'étude histologique.

Nous avons divisé les chapitres chaque fois que cela était possible en groupe A et groupe B avec dans chacun d'eux l'étude analytique, sa discussion et les conclusions.

A - POURCENTAGE ET TEMPS DE SURVIE

1 - Pourcentage de survie à la 24è heure

a) Etude analytique :

- série A : un seul survivant : n° 6
- série B : un seul survivant : n° 1

b) Discussion

Le chiffre de un survivant sur IO chiens est en accord avec les résultats de survie trouvés par LILLEHEI avec ce même protocole (64-135). Vu la sévérité du choc hémorragique avec la technique de LAMSON FINE ce résultat n'a rien d'étonnant. Il est par contre moins aisé d'expliquer la survie.

L'étude des volumes de saignée comme nous le verrons, montre que ces chiens survivants n'ont pas été saignés moins que les autres. Sur le plan des examens biologiques, ils n'ont que peu de désordres métaboliques. Tout se passe comme si ces chiens étaient résistants au choc que l'on voulait créer.

A ce propos, LILLEHEI (133) émet une hypothèse intéressante qui consiste à dire que les chiens peuvent être rendus résistants au choc. En effet, en injectant graduellement des doses croissantes d'Adrénaline LILLEHEI rend les chiens résistants à une dose léthale, mais aussi à un choc hémorragique ou à une dose léthale d'endotoxine.

Inversement, il a montré que des injections croissantes d'endotoxine protégeaient le chien contre le choc léthal endotoxinique, hémorragique ou adrénalique.

Nos chiens survivants ont-ils été rendus résistants par des agressions antérieures ? Rien ne permet de le dire mais ce n'est pas impossible. Enfin la survie a été considérée par nous pour 24 heures seulement. Comme l'a montré BROOKS (28) ces soi-disant survivants meurent très souvent dans les deux semaines suivant le choc d'infection et d'hémorragie digestive.

c) Conclusion

Nous n'avons pas trouvé avec la technique utilisée une différence de survie entre le groupe A non traité et le groupe B traité par Hémisuccinate d'hydrocortisone.

2 - Temps de survie

a) Etude analytique

Il faut remarquer en premier lieu que deux chiens n'ont pas atteint la 4è heure 30, moment de la réinfusion.

Il s'agit du chien n° 9 dans la série A et du chien n° 4 dans la série B. En comptant arbitrairement 24 h pour les deux survivants, nous obtenons une valeur moyenne de survie de 588 minutes pour la série A et de 699 minutes pour la série B.

Il semble donc que la survie soit plus longue dans la série B.

b) Discussion

Pour appuyer cette impression nous avons pratiqué un calcul statistique au moyen de la formule de Student significative à 2,1C. Nous obtenons :

$$t = \frac{1115\sqrt{5}}{347} = 7,2$$

C'est-à-dire un coefficient hautement significatif.

c) Conclusion

Le temps de survie est plus long dans la série B et ceci de façon significative.

B - VOLUMES DE SAIGNEE

Comme dans les expériences de FINE et de LILLEHEI, après avoir obtenu une pression systémique moyenne entre 35 et 40 mm Hg, nous étions obligés pour maintenir cette tension de continuer de saigner le chien jusqu'à un certain volume de saignée, appelé volume de saignée maximum. Ce volume était atteint aux environs de la 79è minute après quoi l'inverse se produisait et pour maintenir la même tension nous étions obligés de repasser du sang au chien.

Nous avons donc distingué :

- Volume de saignée initiale : VSI
- Volume de saignée à la 45è minute : V S 45, moment où l'on fait l'injection de HHC ou de son succedané
- Le volume de saignée maximum : V S M
- Le moment où l'on atteint le volume de saignée maximum : t V S M
- V S M - V S I
- V S M - V S 45
- Le volume de sang retourné au chien V S R à partir de t V S M

Nous avons exprimé les saignées en pourcentage par rapport au poids du chien.

1°) V.S.I. : Volume de saignée initiale

a) Valeurs moyennes

Série A : 4,56°/° $\sigma^2 = 0,60$

Série B : 4,79°/° $\sigma^2 = 0,88$

Sachant que chez le chien le volume sanguin représente environ I0°/° du poids du corps (9,86°/° dans notre étude) les VSI représentent un peu moins de la moitié de la masse sanguine.

b) Test de student

$$t = \frac{0,23\sqrt{5}}{0,87} = 0,59 = \text{non significatif.}$$

c) Conclusion

Pas de différence significative entre Aet B dans les V.S.I. qui repré

N°		VSI	VS_{45}	VSM	t VSM	VSM-VSI	$VSM-VS_{45}$	VSR	P_{kg}	S ou D
1	g	580	687	887	115'	307	200	272	16,4	10 h 10
	°/°	3,54	4,19	5,41		1,87	1,22	1,66		
2	g	922	1013	1075	75'	153	62	398	19,6	6 h
	°/°	4,70	5,17	5,99		0,77	0,32	2,03		
3	g	729	922	1022	65'	293	100	632	14,5	6 h 05
	°/°	5,03	6,36	7,05		2,02	0,69	4,36		
4	g	753	894	1056	75'	303	162	177	20	13 h 25
	°/°	3,77	4,47	5,28		1,51	0,81	0,89		
5	g	856	946	946	30'	190	0	351	16	9 h 05
	°/°	5,35	5,91	5,91		1,18	0	2,19		
6	g	745	795	878	135'	133	83	67	14	S
	°/°	5,32	5,68	6,27		0,95	0,59	0,48		
7	g	588	753	762	75'	174	9	257	15,4	8 h 05
	°/°	3,82	4,89	4,95		1,13	0,06	1,67		
8	g	854	1006	1084	60'	230	78	347	16,8	7 h 10
	°/°	5,08	5,99	6,45		1,37	0,46	2,07		
9	g	919	996	996	45'	77	0	996	17	4 h
	°/°	5,41	5,86	5,86		0,45	0	5,86		
10	g	387	514	556	105'	169	42	207	10,9	10 h
	°/°	3,55	4,72	5,10		1,55	0,39	1,90		
$\bar{x}$	g				79'					
	°/°	4,56	5,32	5,83		1,28	0,45	2,31		
σ^2	g									
	°/°	0,60	0,59				0,16			

SERIE A

°		VSI	VS_{45}	VSM	t VSM	VSM-VSI	VSM-VS_{45}	VSR	p_{kg}	S ou D
	g	800	860	1113	135'	313	253	40	16	S
	°/°	5,00	5,38	6,95		1,95	1,58	0,25		
2	g	620	730	803	90'	133	73	118	16	11 h 15
	°/°	3,88	4,56	5,02		0,83	0,46	0,74		
3	g	813	917	1004	75'	191	87	314	14	10 h 20
	°/°	5,81	6,55	7,17		1,35	0,62	2,24		
4	g	846	968	968	45'	122	0	968	15	3 h 25
	°/°	5,64	6,45	6,45		0,88	0	6,45		
5	g	765	1020	1260	90'	465	240	480	15	18 h 30
	°/°	5,10	6,80	8,07		3,3	1,60	3,20		
6	g	954	1097	1273	75'	319	176	277	20	10 h 50
	°/°	4,77	5,49	6,36		1,6	0,88	1,39		
7	g	1051	1196	1307	75'	256	111	352	17,4	6 h 30
	°/°	6,04	6,87	7,51		1,47	0,64	2,02		
8	g	739	881	964	60'	125	83	383	16,8	8 h
	°/°	4,40	5,24	5,74		0,75	0,49	2,28		
9	g	746	885	891	75'	145	6	138	17,6	13 h 30
	°/°	4,24	5,03	5,06		0,82	0,03	0,78		
0	g	357	418	461	65'	104	43	278	11,8	10 h 15
	°/°	3,08	3,54	8,91		0,89	0,36	2,36		
$\bar{x}$	g				79,5					
	°/°	4,69	5,59	6,22		1,38	0,67	2,17		
σ^2	g									
	°/°	0,88	1,18				0,30			

SERIE B

sentent un peu moins de la moitié de la masse sanguine, ce qui nous permet une étude comparative pour les autres volumes.

2°) V.S. 45 - Volume de saignée à la 45è minute

a) Valeurs moyennes

Série A : 5,32°/° $\sigma^2 = 0,59$

Série B : 5,59°/° $\sigma^2 = 0,88$

b) Test de Student

$$t = \frac{0,27\sqrt{5}}{0,94} = 0,64.$$

c) Conclusion

Pas de différence significative dans les volumes de saignée au moment de l'injection de l'HHC ou de son succédané.

3°) V.S.M. - Volume de saignée maximum

a) Valeurs moyennes

Série A : 5,83°/°

Série B : 6,22°/°.

Ces chiffres sont en concordance avec ceux trouvés par LILLEHEI avec la même technique (5,77 ± 0,43).

b) Discussion

Il nous a semblé que les chiens traités par HHC devaient être saignés davantage pour maintenir une pression sanguine moyenne entre 35 et 40 mm Hg. Ceci semble confirmé par les valeurs moyennes qui montrent une différence de 0,4°/° représentant pour un chien de I5 kg, 60 g environ de sang. Ceci n'est pas négligeable.

Cette saignée supplémentaire ne pouvait résulter que d'une augmentation du débit cardiaque puisque l'on sait que l'HHC diminue, ou en tous

cas n'augmente pas les résistances périphériques. Malheureusement l'étude statistique par le test de Student ne permet pas d'affirmer cette différence de façon formelle. En effet : t = 1,3, ce qui est peu significatif.

c) Conclusion

Bien qu'il existe une différence notable dans les valeurs moyennes du VSM des deux groupes, cette différence n'est pas significative sur le plan statistique.

4°) t V.S.M.

a) Valeurs moyennes :

Série A : 79 minutes

Série B : 79,5 minutes

b) Discussion

Sans pouvoir tirer de conclusion formelle, on note que les deux survivants ont le t V S M le plus long (115' et 135')

c) Conclusion

Pas de différence significative pour le t V S M entre les deux séries.

5°) VSM - VSI

a) Valeurs moyennes

Série A : 1,28°/°

Série B : 1,38°/°.

b) Discussion

Ce volume sanguin qui représente la saignée supplémentaire pour obtenir le volume de saignée maximum à partir du volume de saignée initial, correspond à un certain nombre de phénomènes de défense.

Ces phénomènes sont la chasse splénique, la vasoconstriction déclanchée par la décharge de catécholamines et l'appel d'eau des secteurs interstitiels vers le territoire vasculaire déclanché par la baisse de pression hydrostatique.

Si le cathéter de saignée était clampé, ces différentes réactions de défense élèveraient la pression sanguine. Dans notre protocole, le cathéter de saignée n'étant pas clampé, et la pression sanguine étant maintenue fixe, ces réactions de défense se traduisent en une saignée supplémentaire que représente VSM-VSI.

L'étude de ce volume par rapport au temps ou au pourcentage de survie ne montre aucune relation.

c) Conclusion

Il n'y a pas de différence significative entre VSM-VSI des deux groupes de chiens. Il n'existe pas de rapport entre ce volume et le temps ou le pourcentage de survie.

6°) VSM-VS 45

a) Valeurs moyennes

Série A : 0,45°/°

Série B : 0,67°/°.

b) Discussion

Nous avons individualisé ce volume car nous avions l'impression qu'après l'injection de l'HHC à la 45è minute, le volume de saignée augmentait, comme nous l'avons déjà expliqué en ce qui concerne le volume de saignée maximum. En effet les valeurs moyennes sont sensiblement différentes. Toutefois, l'application du test de Student donne un résultat peu significatif.

$$t = \frac{0,22\sqrt{5}}{0,48} = 1,02.$$

c) Conclusion

Comme pour le VSM, nous ne pouvons conclure à une différence significative entre les deux groupes.

7°) V.S.R. = Volume de sang retourné

a) Valeurs moyennes

Série A : 2,31°/°

Série B : 2,17°/°

b) Discussion

Il n'y a pas de différence significative entre A et B :

$$t = \frac{0,14\sqrt{5}}{1,68} = 0,19$$

Le V.S.R. est en étroite relation avec la survie. Les deux survivants ont un V.S.R. réduit (0,48°/° pour le n° 6 A et 0,25°/° pour le n° 1 B). Plus le V.S.R. est grand, plus le décès est précoce. Ceci apparaît nettement par l'étude corrélative entre V.S.R. et temps de survie. Cette constatation a d'ailleurs été faite depuis longtemps par FINE et LILLEHEI. Elle n'a rien de surprenant puisque le V.S.R. reflète en grande partie la correction d'une chute tensionnelle par hypovolémie progressivement croissante par fuite plasmatique capillaire. Ceci nous a poussé à comparer le V.S.R. avec l'évolution de l'hématocrite et des protides. Comme nous le reverrons au chapitre de l'équilibre hydrique, l'augmentation de l'hématocrite et des protides est parallèle à l'importance du V.S.R.

c) Conclusion

Nous n'avons pas constaté de différence significative entre le volume de sang retourné des deux groupes.

Le V.S.R. représentant la fuite plasmatique capillaire, est en relation étroite avec le temps de syrvie et l'évolution de l'hématocrite et des protides.

8°) Conclusions générales

Nous avons étudié un certain nombre de volumes de saignées comportant :

- le volume de saignée initial
- le volume de saignée à la 45è minute, moment de l'injection de l'hémisuccinate d'hydrocortisone

- le volume de saignée maximum et le moment où on l'atteint
- la différence entre volume de saignée maximum et volume de saignée initial, représentant les réactions physiologiques compensatrices de l'hémorragie
- la différence entre volume de saignée maximum et volume de saignée à la 45è minute
- le volume de sang retourné à l'animal après avoir atteint la saignée maximale et avant la réinfusion complète.

Cette étude n'a pas permis de différencier par un calcul statistique employant le test de Student, la série A de la série B.

Parmi les volumes de saignée étudiés, le volume de sang retourné (VSR) nous a paru particulièrement intéressant car il correspond à la fuite plasmatique capillaire, c'est-à-dire à la gravité du choc et par là, à l'espérance de survie.

C - PRESSIONS AURICULAIRE DROITE ET AORTIQUE - FREQUENCES CARDIAQUE ET RESPIRATOIRE

Les pressions auriculaire droite et aortique ainsi que la fréquence cardiaque étaient étudiées en permanence avec enregistrement sur papier toutes les I5 minutes.

1°) Pression auriculaire droite

a) Etude analytique

Groupe A

Le chiffre moyen au temps 0 est = 4,55 mm Hg.

La pression auriculaire droite chute dès la saignée avec, entre la 2è et 4è heure, un minimum situé entre 0 et - 2 mm Hg ($\bar{x}$ = - 0,9). Elle augmente légèrement à la réinfusion pour diminuer à nouveau ensuite, excepté chez le chien survivant (n° 6).

Si on étudie la valeur moyenne de la pression auriculaire droite pour les 9 chiens quelques minutes avant la mort, elle est égale à - 1,6 mm Hg.

Groupe B

La valeur moyenne au temps 0 = 4,45 mm Hg, elle est donc comparable à celle de la Série A. Son évolution également est semblable, excepté pour un chien, le n° 3, chez qui on a constaté une heure avant le décès une élévation de la pression qui passe de 2,5 à 4 mm Hg avec bradycardie sinusale.

b) Discussion

L'étude de la pression auriculaire droite n'a pas montré de différence fondamentale entre les deux groupes.

Nous n'avons pas tenu compte des pressions auriculaires au moment du décès avec rythme cardiaque agonique car elles sont à ce moment généralement élevées. Ceci dit, nous n'avons pas constaté d'élévation de la pression auriculaire droite dans la deuxième partie du choc, comme l'avait décrit WIGGERS ce qui lui avait fait conclure à une dépression myocardique.

Dans un seul cas nous avons constaté une élévation de la pression auriculaire droite avant le décès. Mais une bradycardie concomittante pouvait l'expliquer, et on ne pouvait conclure à une insuffisance myocardique. Nous avons trouvé au contraire une baisse progressive de la pression auriculaire droite qui correspond vraisemblablement à une diminution du retour veineux.

c) Conclusion

L'étude de la pression auriculaire droite a montré sa diminution progressive au cours du choc sans différence significative entre les deux séries.

2°) Pression aortique moyenne

a) Etude analytique

Groupe A

$\bar{x}$ au temps 0 = 113,2 mm Hg.

- En I5 minutes, la pression chute par saignée jusqu'à un chiffre situé entre 35 et 40 mm Hg, maintenu jusqu'à la réinfusion à 4 h 30.

- Un chien, le n° 9, meurt avant la réinfusion.
- Au moment de la réinfusion, trois chiens atteignent ou dépassent les chiffres tensionnels de départ (n° 1,4,6).

- Les autres chiens remontent leur pression aortique moyenne à des chiffres inférieurs à ceux d'avant la saignée.

- En dehors des chiens n° 6 survivant et n° 9 mort avant 4 h 30, l'évolution de la pression aortique est assez stéréotypée.

En effet, elle amorce une diminution progressive avec décès au moment où les pressions systémiques sont entre 45 et 30 mm Hg ($\bar{x}$ = 38 mm Hg).

Groupe B

$\bar{x}$ au temps 0 = 114,7 mm Hg, c'est-à-dire semblable à la série A.

Un chien (n° 4) n'atteint pas l'heure de réinfusion.

Deux chiens atteignent après réinfusion leurs chiffres tensionnels de base (n° 1 et 9).

En dehors du n° 1 survivant et du n° 4 mort avant réinfusion, tous les chiens baissent progressivement leur tension après réinfusion. Le décès a lieu entre 59 et 33 mm Hg ($\bar{x}$ = 42 mm Hg).

b) Discussion

Il n'y a pas de différence significative dans l'évolution des pressions aortiques entre les deux groupes.

Le fait le plus caractéristique est la baisse de la pression systémique à partir de la réinfusion, et ceci toujours d'une façon assez progressive.

Le problème est de savoir à quoi est dûe cette chute tensionnelle progressive.

Pour un certain nombre d'auteurs les perturbations métaboliques et circulatoires au niveau du myocarde au cours du choc seraient responsables d'une diminution progressive de sa force contractile.

Dans notre expérience, la pression auriculaire droite reste basse pendant la deuxième phase du choc, mais sa seule étude est insuffisance pour conclure à l'absence d'un facteur cardiogénique.

En effet, CROWELL (44) a montré que le débit cardiaque en fonction de la pression auriculaire droite pourrait évoluer sur un certain nombre de courbes, c'est-à-dire qu'à une même pression auriculaire correspondraient plusieurs débits cardiaques possibles.

Quoiqu'il en soit, même s'il existe une diminution de la contractibilité myocardique, une hypovolémie croissante par fuite plasmatique participe grandement à la chute progressive tensionnelle. Cette fuite plasmatique sera envisagée au chapitre de l'étude des hématocrites, protides et volémies.

c) Conclusion

L'évolution de la pression sanguine aortique moyenne est semblable dans les deux groupes. Sa baisse progressive après réinfusion est en rapport essentiellement avec l'hypovolémie croissante, comme le montreront les études volémiques; la participation d'un facteur myocardique est possible.

3°) Fréquence cardiaque

L'évolution de la fréquence cardiaque est semblable dans les deux séries.
Valeur moyenne au temps 0 = 68,5/mn pour la série A et 77,5/mn pour la série B.

La fréquence cardiaque s'accélère dès la saignée avec des chiffres moyens à la première heure de 181,2/mn pour la série A et 169,3/mn pour la série B.

Après la réinfusion, parallèlement à la remontée tensionnelle, la fréquence cardiaque diminue. Valeur moyenne à la 5è heure : 117,7/mn pour

la série A et 114,8/mn pour la série B. Par la suite, lorsque la pression sanguine diminue, le coeur s'accélère à nouveau.

4°) Fréquence respiratoire

a) Etude analytique

Série A

La fréquence respiratoire est au temps 0 à 21,5 en moyenne.

D'une manière générale, la fréquence respiratoire s'accélère dès la saignée pour diminuer lors de la réinfusion. Par la suite, elle s'accélère progressivement.

Quelques minutes avant le décès, si on exclut le survivant n° 6, la fréquence respiratoire est élevée à 3I/mn en moyenne.

Série B

Valeur moyenne au temps 0 = 20,5/mn, donc comparable à celle de la série A. L'évolution également identique en dehors du chien n° 4 ayant présenté des gasps quelques minutes avant le décès, pas d'hypoventilation constatée. La fréquence respiratoire quelques minutes avant le décès est égale à 3I/mn en moyenne, comme dans la série A.

b) Discussion

La fréquence respiratoire nous est apparue comme un mauvais témoin de la fonction ventilatoire.

En effet, nous avons constaté qu'elle peut varier de façon importante avec la température ambiante qu'il faut garder entre I8 et 20°. Par ailleurs elle n'indique absolument pas les volumes respiratoires. Nous avons remarqué que même si la fréquence respiratoire augmentait peu, l'amplitude était croissante avec participation importante des abdominaux permettant une expiration forcée et prolongée.

c) Conclusion

La fréquence respiratoire est un mauvais critère pour juger de la ventilation au cours du choc.

Ceci dit, la fréquence respiratoire s'accélère pendant la saignée, se ralentit à la réinfusion pour s'accélérer à nouveau à partir des cinquièmes et sixième heures. Ceci a été constaté aussi bien chez les chiens du groupe A que chez ceux du groupe B.

D - EQUILIBRE ACIDOBASIQUE (voire résultats et courbes en fin de chapitre).

1°) Groupe A

a) Etude analytique

- pH artériel

L'étude des résultats et des courbes montre un effondrement du pH maximum entre la 2è et la 4è heures avec des chiffres moyens respectivement de 7,08 et 6,98. On remarque une baisse très marquée du pH pour les chiens n° 9 et 3 avec des chiffres nettement inférieurs à 7; une baisse légère pour les n° 1 et 8 et pour le n° 6 survivant, une augmentation de son pH.

Après la réinfusion, tous les chiens remontent leur pH artériel.

- pH veineux

La baisse du pH veineux est nettement plus importante. Le calcul de la différence entre pH artériel et pH veineux en valeur moyenne montre qu'elle est de 0,04 à OH, de 0,21 à la 2è heure, de 0,11 à la 4è heure, de 0,06 à la 6è heure, de 0,10 à la 8è heure et de 0,11 à la 10è heure.

Cette différence entre pH artériel et pH veineux est donc maximum à la 2è heure, elle s'atténue à la réinfusion pour croître à nouveau vers la 8è heure.

Par ailleurs, on remarque que le chien n° 6 qui augmente son pH artériel à la 2è heure (7,36) le baisse très nettement au niveau du territoire veineux (7,15).

- pCO_2 artérielle

D'une manière générale, la p CO_2 artérielle chute brutalement après la saignée avec des chiffres entre 10 et 25 mm Hg, moyenne = 16,4 mm Hg à la 2è heure. Une exception : le chien n° 3 qui présente déjà une petite hypercapnie au départ et augmente sa pCO_2 à la 2è heure (54 mm Hg).

Après la 2è heure, un certain nombre de chiens augmentent leur pCO_2 (3 et 9 surtout mais aussi n° 8, 2 et 4). Après réinfusion, les chiens qui ont élevé leur pCO_2 artérielle la diminuent à nouveau. A la 6è heure, la pCO_2 moyenne est basse = 24,3 mm Hg. Seul le chien survivant n° 6 remonte correctement son pCO_2 à 33 mm Hg à la I2è heure.

- p CO_2 veineuse

On note une élévation de la pCO_2 veineuse à la 2è et 4è heures, très marquée pour les chiens n° 3, 9 et 7 (valeur moyenne = 84,2 mm Hg à 4 h). Après réinfusion, diminution de la pCO_2 veineuse, valeur moyenne à la IOè heure : 37,6 mmHg.

- Réserve alcaline

La réserve alcaline s'effondre après la saignée à des chiffres très bas entre 6 et 2 mEq à la 2è heure à l'exception du n° 6 survivant et du n° 3.

Après la réinfusion, seul le n° 6 et le n° 4 amorcent une remontée de leur réserve alcaline. Mais de manière générale elle reste basse avec une moyenne à la 8è heure de 7,4 mq .

Acide lactique

Les taux d'acide lactique sont très importants dès la 2è heure, atteignant I640 mg/l pour le n° 9 avec une valeur moyenne de 90I mg/l. Après réinfusion l'acidose lactique décroît. On remarquera la faible acidose lactique du chien n° 6 survivant.

Acide pyruvique

Nous n'avons pu pratiquer des dosages d'acide pyruvique que chez 4 chiens. L'évolution est parallèle à celle de l'acide lactique.

b) Discussion des résultats de la série A

- pH artériel

Les chiffres trouvés correspondent aux résultats d'autres auteurs (150).

L'analyse des résultats objective une bonne relation entre pH et acidose lactique, les deux paramètres évoluant en sens inverse. Il faut noter toutefois que chez le chien n° 3 il s'ajoute à l'acidose métabolique une acidose respiratoire avec hypercapnie dès la 2è heure, et pour les chiens n° 9, 4,2, 8 à la 4è heure (voir pCO_2 et pO_2).

Par ailleurs, une étude corrélative entre pH et temps de survie montre que l'acidose n'est pas un bon critère pour apprécier survie et irréversibilité. Ceci est d'ailleurs en accord avec la constatation d'un certain nombre d'auteurs, comme SELMONOSKY (184), LILLEHEI (135), LABORIT (125) et ROSENBERG (162).

- pH veineux

Son étude montre une très bonne corrélation avec acidose lactique et pCO_2 veineux représentant le déplacement des bicarbonates par les acides fixes libérés au niveau des tissus anoxiques.

- pCO_2 artérielle

La chute de la p CO_2 artérielle représente l'hyperventilation compensatrice induite par l'acidose métabolique. En dehors du chien n° 3, qui présente une atteinte respiratoire certaine, on remarque qu'un certain nombre de chiens élèvent leur pCO_2 artérielle à la 4è heure (n° 9,8,2,4).

Une étude corrélative étroite entre pH, lactacidémie et pO_2 artérielle montre à l'évidence que cette élévation de la pCO_2 artérielle à la 4è heure traduit une atteinte respiratoire et une acidose mixte. Nous reverrons en détail cette question au chapitre p O_2.

- p CO_2 veineuse

Traduit l'acidose tissulaire métabolique car elle est le reflet du déplacement des bicarbonates par les acides fixes.

Dans ces conditions il n'est pas étonnant de constater les pCO_2 veineuses les plus hautes chez les chiens ayant le pH le plus bas (n° 3,9,7).

Par contre, nous n'avons pas retrouvé l'effondrement terminal de la pCO_2 décrit par LABORIT (¶25).

- Réserve alcaline

Elle reflète l'acidose métabolique par son effondrement, en dehors du cas n° 3 qui présente une acidose respiratoire importante surajoutée à l'acidose lactique.

- Acide lactique

Atteignant des taux très importants dont témoignent les pH, l'acide lactique diminue après réinfusion, pour atteindre parfois (n° 4, 7) des taux quasi normaux au moment du décès.

Cette diminution peut-être expliquée dans une certaine mesure par un manque de fabrication en sachant que le glucose diminue fortement après avoir été élevé pendant la première phase du choc. Mais cette explication est insuffisante et il faut croire que l'acide lactique est à nouveau métabolisé au niveau du cycle de Cori et au niveau du cycle de Krebs où l'acide pyruvique pourrait à nouveau pénétrer, grâce à un apport oxygéné meilleur après réinfusion. Quoiqu'il en soit, ceci reste à démontrer.

- Acide pyruvique

Son évolution est parallèle à l'acidose lactique avec des élévations relativement moindres.

c) Conclusion en ce qui concerne l'équilibre acido-basique du groupe A

Nous avons constaté une acidose lactique importante de l'ordre de 900 mg/l en moyenne entre les 2è et 4è heures.

Cette acidose lactique s'accompagnait d'une chute de la p CO_2 artérielle et de la Réserve Alcaline alors que la p CO_2 veineuse augmentait. L'évolution de l'acide pyruvique était nettement moindre, de l'ordre de 20 mg/l à la 2è heure. Dans cinq cas, s'ajoutait une acidose respiratoire surtout marquée dans deux cas.

L'acidose lactique n'est pas un signe d'irréversibilité. Elle n'est pas en corrélation avec le temps de survie et a tendance à se corriger après la réinfusion.

2°) Groupe B

a) Etude analytique

- pH artériel

Les pH au temps 0 sont semblables à ceux du groupe A ($\bar{x}$ = 7,30 pour A - $\bar{x}$ = 7,297 pour B).

L étude des résultats montre que 2 chiens (n° 8 et 4) présentent un effondrement du pH inférieur à 6,70.

Trois chiens (n° 1, 2 et 6) ne présentent qu'une faible diminution du pH, le n° 6 présentant même une augmentation de son pH.

Les autres chiens baissent leur pH aux environs de 7.

D'une manière générale ce n'est qu'après la 6è heure que le pH remonte. Le pH de la 6è heure est encore très bas (valeur moyenne = 7,02).

- pH veineux

Les pH veineux au temps 0 sont semblables à ceux du groupe A ($\bar{x}$ = 7,26 pour A, $\bar{x}$ = 7,28 pour B).

Tous les pH veineux chutent, même celui du chien n° 6. Comme dans la série A, la différence entre pH artériel et pH veineux croît jusqu'à la réinfusion, diminue à la 6è heure pour augmenter à nouveau ensuite.

La différence est en effet de 0,02 à 0 H, de 0,I7 à la 2è H, de 0,I4 à la 4è H, de 0,05 à la 6è H, de 0,I0 à la 8è H et de 0,I0 à la I0è H.

Ceci nous fait remarquer que, contrairement au pH artériel, le pH veineux remonte après réinfusion et présente des chiffres nettement supérieurs dès la 6è heure.

- pCO_2 artérielle

La pCO_2 artérielle au temps 0 est semblable à celle du groupe A ($\bar{x}$ = 43,6 mm Hg pour A, $\bar{x}$ = 46 mm Hg pour B).

Dans la série B toutes les p CO_2 chutent dès la saignée avec une valeur moyenne de I8,7 mm Hg à la 2è heure.

La pCO_2 remonte légèrement après réinfusion surtout pour le n° I survivant, mais reste basse néanmoins. Il faut noter que dans la série B on ne trouve pas d'élévation de la pCO_2 à la 4è heure.

- pCO_2 veineuse

La pCO_2 veineuse au temps 0 est semblable à celle du groupe A ($\bar{x}$ = 50,I mm Hg pour A, $\bar{x}$ = 48,2 mm Hg pour B).

Dès la saignée, les chiens augmentent modérément leur pCO_2 veineuse, en dehors du chien n° 4 qui, à la 2è heure, présente une pCO_2 à II3 mm Hg.

L'élévation croît jusqu'à la réinfusion. A ce moment la pCO_2 diminue pour remonter légèrement à partir de la 8è heure.

- Réserve alcaline

La réserve alcaline au temps 0 est semblable à celle du groupe A ($\bar{x}$ = 19,6 mEq pour A, 2I,5 mEq pour B).

La réserve alcaline, comme dans la série A, s'effondre dès la saignée.

Pour le chien n° 6, cet effondrement est modéré.

Il existe une remontée de la réserve alcaline pour le n° I et le n° 6.

Les autres chiens gardent une réserve alcaline très diminuée.

- Acide lactique

Comme dans la série A, dès la saignée les taux d'acide lactique augmentent et ceci de façon importante pour presque tous les chiens sauf le n° 6.

L'élévation est marquée pour les chiens 4 et 8 qui, à la 2è heure, ont des taux compris entre 1 400 et 1 500 mg/l.

On remarque, comme pour le pH, que le maximum se trouve à la 6è heure alors que dans la série A, l'acidose lactique à cette heure a commencé à décroître.

Par ailleurs, il faut noter que le survivant n° I présente une acidose lactique importante (988 mg/l à la 6è heure) alors que le chien n° 6 décédé à I0 h 50 présente une lactacidémie atteignant seulement 495 mg/l .

- Acide pyruvique

Evolue à peu près dans le même sens que l'acide lactique.
Toutefois l'étude des courbes et des valeurs moyennes montre deux pics l'un à la 2è heure, l'autre après réinfusion à la 6è heure.

b) Discussion des résultats de la série B

- pH artériel

Dans la série B, le pH traduit fidèlement l'acidose métabolique lactique sans qu'un phénomène d'acidose respiratoire vienne s'y ajouter.

Les chiffres sont voisins à la série A. Toutefois il faut noter que l'étude des valeurs moyennes montre une amélioration du pH seulement à la 8è heure. Ceci va de pair avec une lactacidémie maximale à la 6è heure.

Par ailleurs, l'étude corrélative entre pH et survie montre ici aussi l'absence de lien entre ces deux facteurs.

- pH veineux

Son évolution est semblable à celle de la série A.

- pCO_2 artérielle

Dans la série B il n'y a pas d'élévation de la pCO_2 aux 2è et 4è heures. Nous en discuterons au chapitre de la pO_2 artérielle.

- p CO_2 veineuse

Elle est d'autant plus forte que l'acidose est sévère. Néanmoins en dehors du chien n° 4, qui présente une acidose extraordinaire puisque son pH artériel, à la 2èheure, est à 6,53 et son pH veineux à 6,34. L'élévation de la pCO_2 veineuse à la 2è et la 4è heure est bien plus modeste que dans la série A.

Ceci est le résultat sans aucun doute d'une meilleure ventilation du CO_2 par les poumons chez les chiens traités. Nous reverrons ce problème dans le chapitre de la pO_2.

Enfin, comme dans la série A, nous n'avons pas noté de diminution franche de la pCO_2 veineuse dans les dernières heures de l'expérience.

- Acide lactique

Le fait frappant est que la lactacidémie soit maximum à la 6è heure alors que dans la série A à cette heure, elle commence déjà à baisser.

Nous avons pensé qu'il s'agissait d'un phénomène de "Wash out" décrit par SCHUMER (178) ; lors de la réinfusion, l'augmentation du débit sanguin au

niveau des capillaires créerait une sorte de lavage cellulaire déversant dans la circulation l'acide lactique contenu à la périphérie.

Pour vérifier ce phénomène, nous avons pratiqué des dosages d'acide lactique un quart d'heure et une demie heure après la réinfusion chez deux chiens (n° IO A et n° IO B).

Nous avons ainsi montré une élévation de 2IO mg/l pour un chien n° IO A et de 70 mg/l pour le n° IO B.

Aussi, bien que ce phénomène existe, il n'est pas plus important dans la série B. Peut-être est-il plus étalé dans le temps ? Quoiqu'il en soit, l'acidose lactique du groupe B se répare plus tard que dans le groupe A sans que nous puissions en donner une explication indiscutable.

- Excès de lactate XL

Pour un certain nombre de chiens, nous avons calculé l'excès de lactate en appliquant la formule de HUCKABEE (107-108-109)

$$XL = (L_t - L_D) - (P_t - P_0)\frac{L_0}{P_0}$$

où L_0 et P_0 sont les taux d'acide lactique et pyruvique au temps 0.

et où L_t et P_t sont les taux d'acides lactique et pyruvique au temps t.

Pour HUCKABEE XL serait un reflet exact de la dette en oxygène.
Certains auteurs, comme ROSENBERG (I62) ont critiqué la correspondance XL et dette en oxygène.

Néanmoins, sans pouvoir trancher cette question, il semble que XL représente un facteur de gravité certain. SCHUMER en fait un index d'irréversibilité en concluant que si XL est supérieur à 4 m mol/l, l'issue fatale est certaine.

Dans notre expérience, le petit nombre de dosages de l'acide pyruvique de la série A ne nous a pas permis de faire une comparaison entre les deux groupes. Une étude globale sur IO cas montre :

- que XL est maximum à la 4è heure. Il diminue aux 6è,8è,IOè heures.
- Il dépasse presque constamment 4 m mol/l même chez le survivant (¶ B)
- Il ne semble pas dans notre expérience fournir un test d'irréversibilité valable car ses taux ne sont reliés ni au temps de survie ni à la survie elle-même.

c) Conclusions

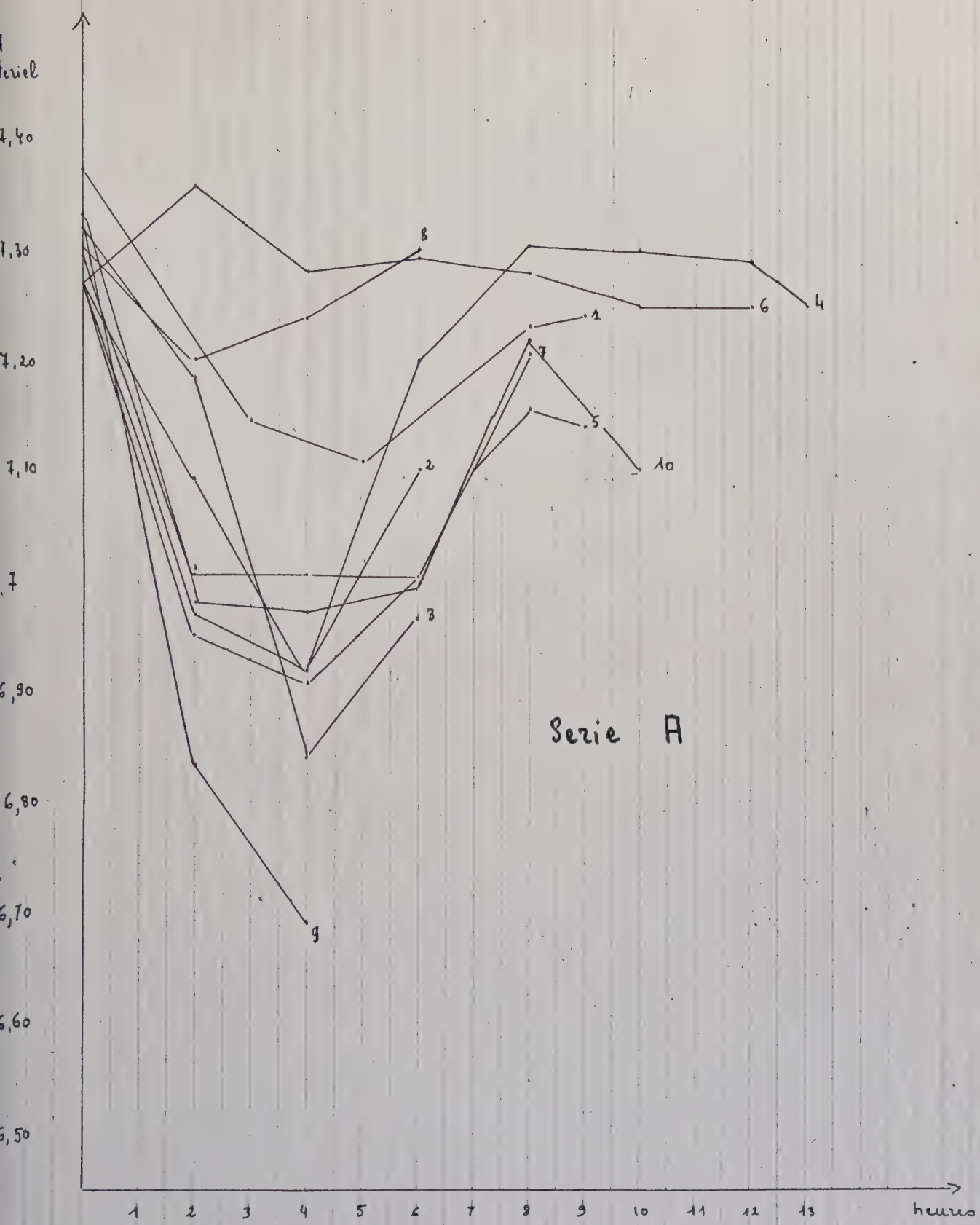
L'écidose lactique dans la série B a une intensité semblable à celle de la série A. Toutefois, sa correction est plus tardive, et ceci sans que nous puissions l'expliquer clairement.

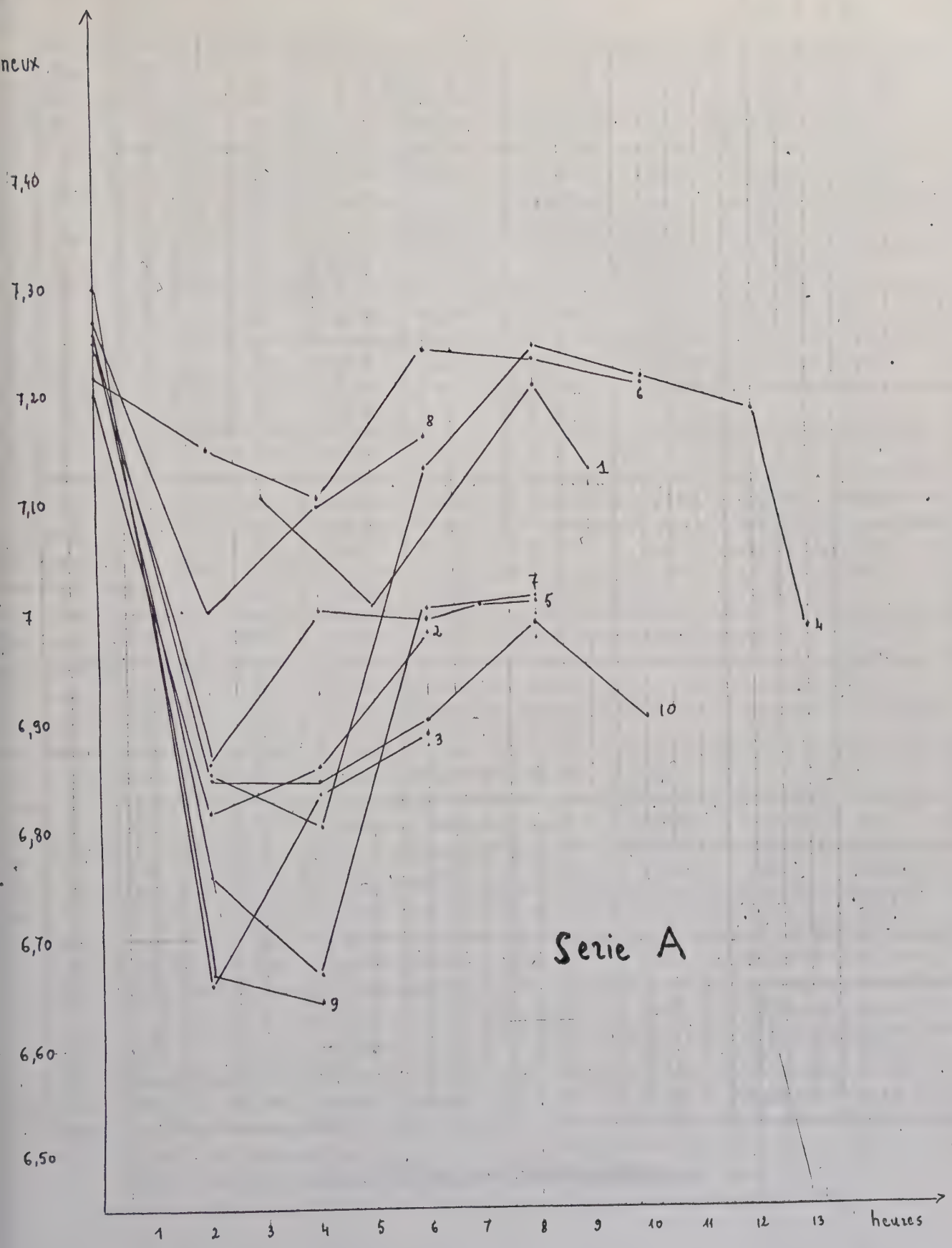
Dans le groupe B il n'a pas été noté d'hypercapnie et les pCO_2 veineuses sont plus basses.

Le calcul de l'excès de lactates par la formule de HUCKBEE ne nous a pas paru fournir un critère d'irréversibilité indiscutable.

H n°		0 h	2 h	4 h	6 h	8 h	I0 h	I2 h
1	A	7,37	7,14			7,11	7,23	
	V		7,11			7,07	7,21	
2	A	7,27	6,97	6,92	7,10			
	V	7,20	6,82	6,86	7,06			
3	A	7,32	7,18	6,84	6,97			
	V	7,30	6,67	6,83	6,88			
4	A	7,27	7,09	6,92	7,20	7,31	7,30	7,28
	V	7,26	6,85	6,80	7,16	7,24	7,22	7,18
5	A	7,29	7,05	7,08	7,02	7,16		
	V	7,25	6,86	7	6,98	7,09		
6	A	7,27	7,36	7,26	7,29	7,28	7,25	7,25
	V	7,22	7,15	7,II	7,24	7,23	7,22	
7	A	7,28	6,95	6,9I	7,04	7,2I		
	V	7,26	6,76	6,67	7	7,06		
8	A	7,30	7,20	7,23	7,30			
	V	7,27	6,99	7,10	7,16			
9	A	7,32	6,83	6,69				
	V	7,30	6,66	6,64				
I0	A	7,33	7,04	6,97	6,98	7,22	7,10	
	V	7,30	6,85	6,84	6,90	6,98	6,90	
$\bar{x}$	A	7,30	7,08	6,98	7,II	7,I3	7,2I	
	V	7,26	6,87	6,87	7,05	7,I3	7,II	

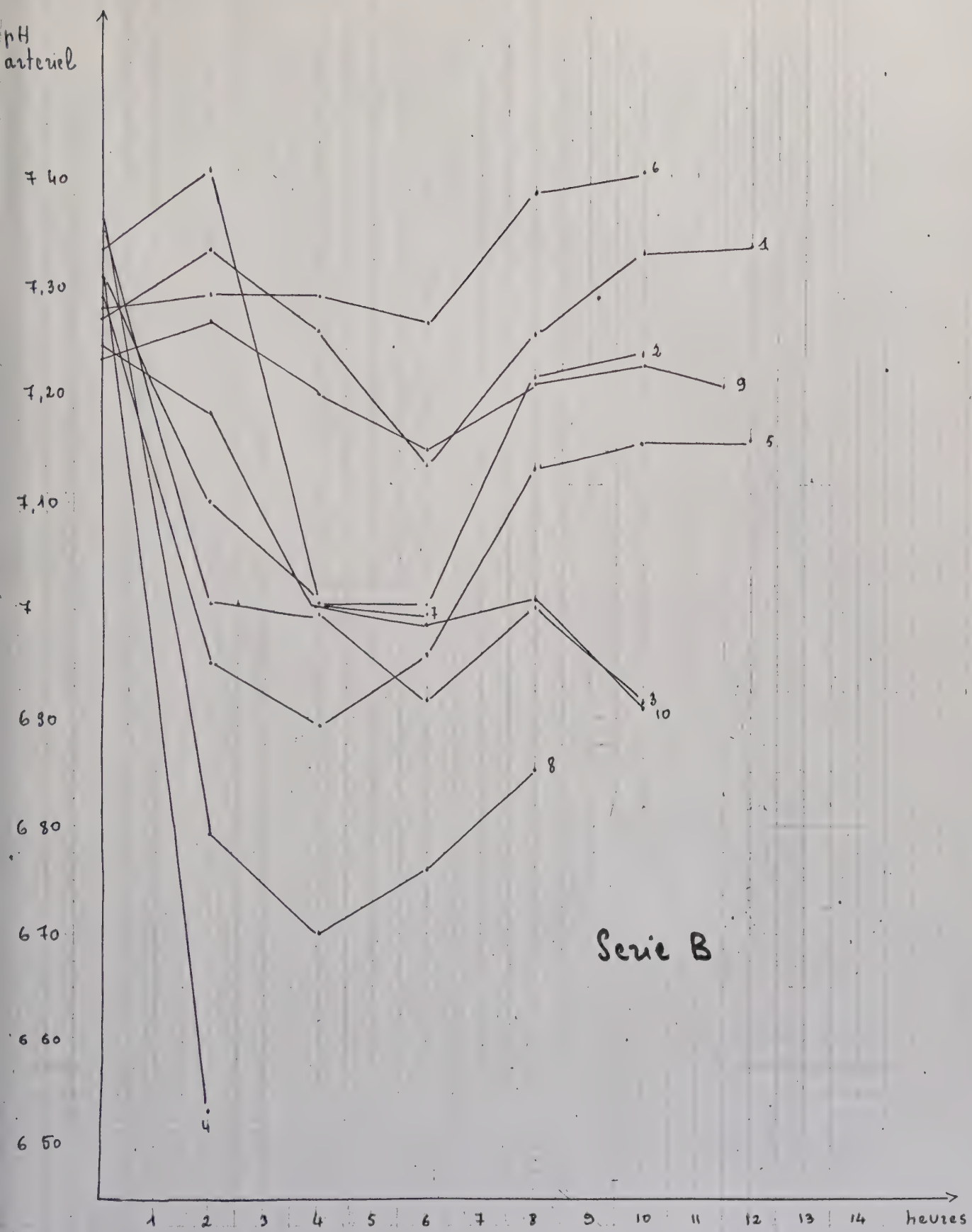
pH artériel et veineux groupe A

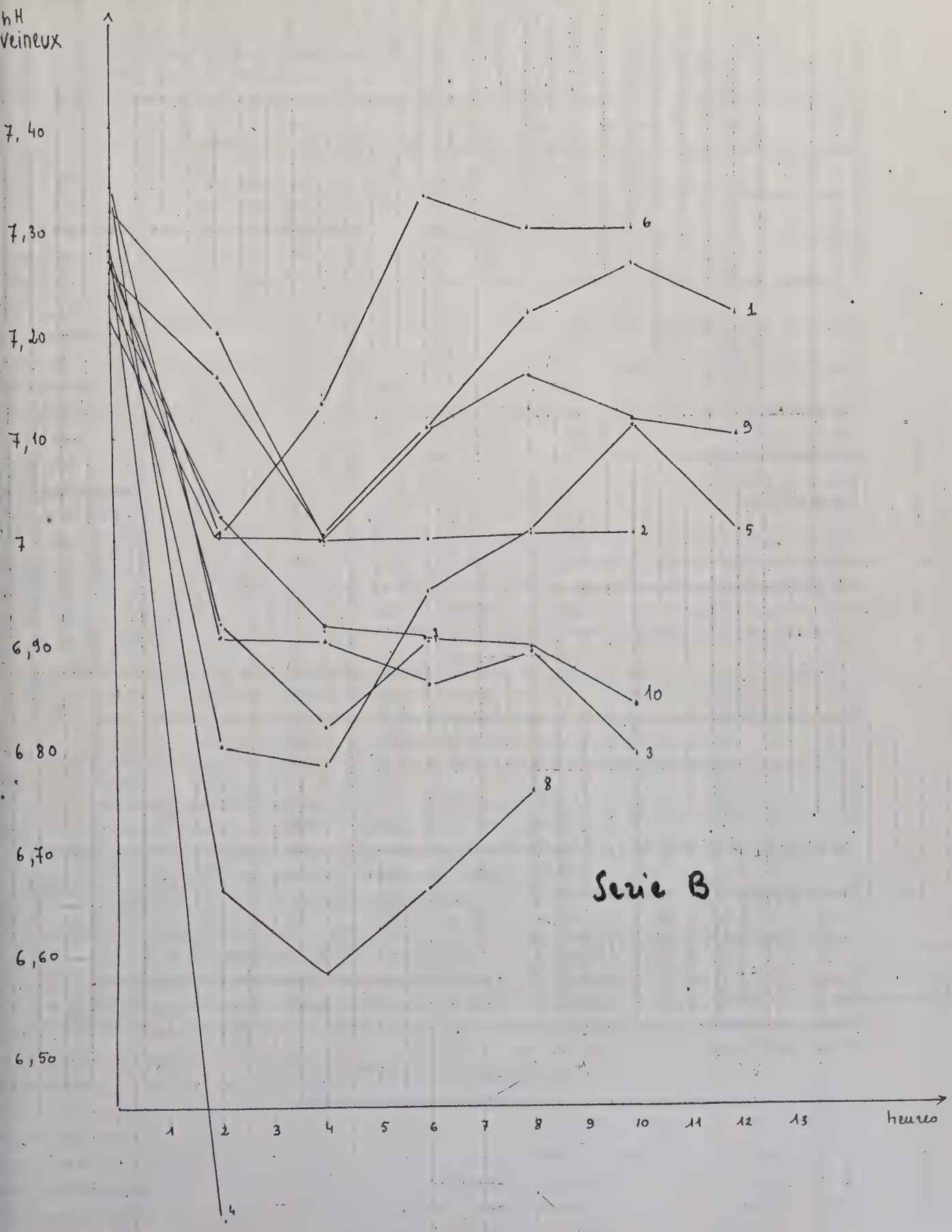

7,40
7,30
7,20
7,10
7
6,90
6,80
6,70
6,60
6,50
1
2
3
4
5
6
7
8
9
10
Serie A
1 2 3 4 5 6 7 8 9 10 11 12 13
heures


neux
7,40
7,30
7,20
7,10
7
6,90
6,80
6,70
6,60
6,50
1
2
3
4
5
6
7
8
9
10
Serie A
1
2
3
4
5
6
7
8
9
10
11
12
13
heures

n°	H	0 h	2 h	4 h	6 h	8 h	I0 h	I2 h
1	A	7,27	7,23	7,26	7,13	7,26	7,33	7,34
	V	7,26	7,16	7,07	7,11	7,22	7,27	7,22
2	A	7,33	7,41	7,09	7,06	7,22	7,23	
	V	7,32	7,20	6,99	6,99	7,07	7,05	
3	A	7,35	7,06	6,98	6,92	7,0I	6,89	
	V	7,34	6,91	6,90	6,86	6,89	6,79	
4	A	7,31	6,53					
	V	7,28	6,34					
5	A	7,29	6,95	6,89	6,96	7,13	7,16	7,16
	V	7,27	6,80	6,78	6,95	7,08	7,11	7,09
6	A	7,28	7,29	7,29	7,27	7,39	7,4I	
	V	7,27	7,09	7,I3	7,33	7,30	7,30	
7	A	7,3I	7,I0	7,06	6,98			
	V	7,28	6,92	6,82	6,90			
8	A	7,26	6,79	6,70	6,76	6,85		
	V	7,34	6,66	6,58	6,66	6,76		
9	A	7,23	7,27	7,20	7,I5	7,22	7,23	7,2I
	V	7,2I	7,09	7,02	7,II	7,I6	7,I2	7,I0
I0	A	7,24	7,I8	7,04	6,98	7,03	6,92	
	V	7,23	7,04	6,92	6,90	6,89	6,83	
$\bar{x}$	A	7,297	7,09I	7,05	7,02	7,I3	7,I6	7,23
	V	7,28	6,92	6,9I	6,97	7,03	7,06	7,I5

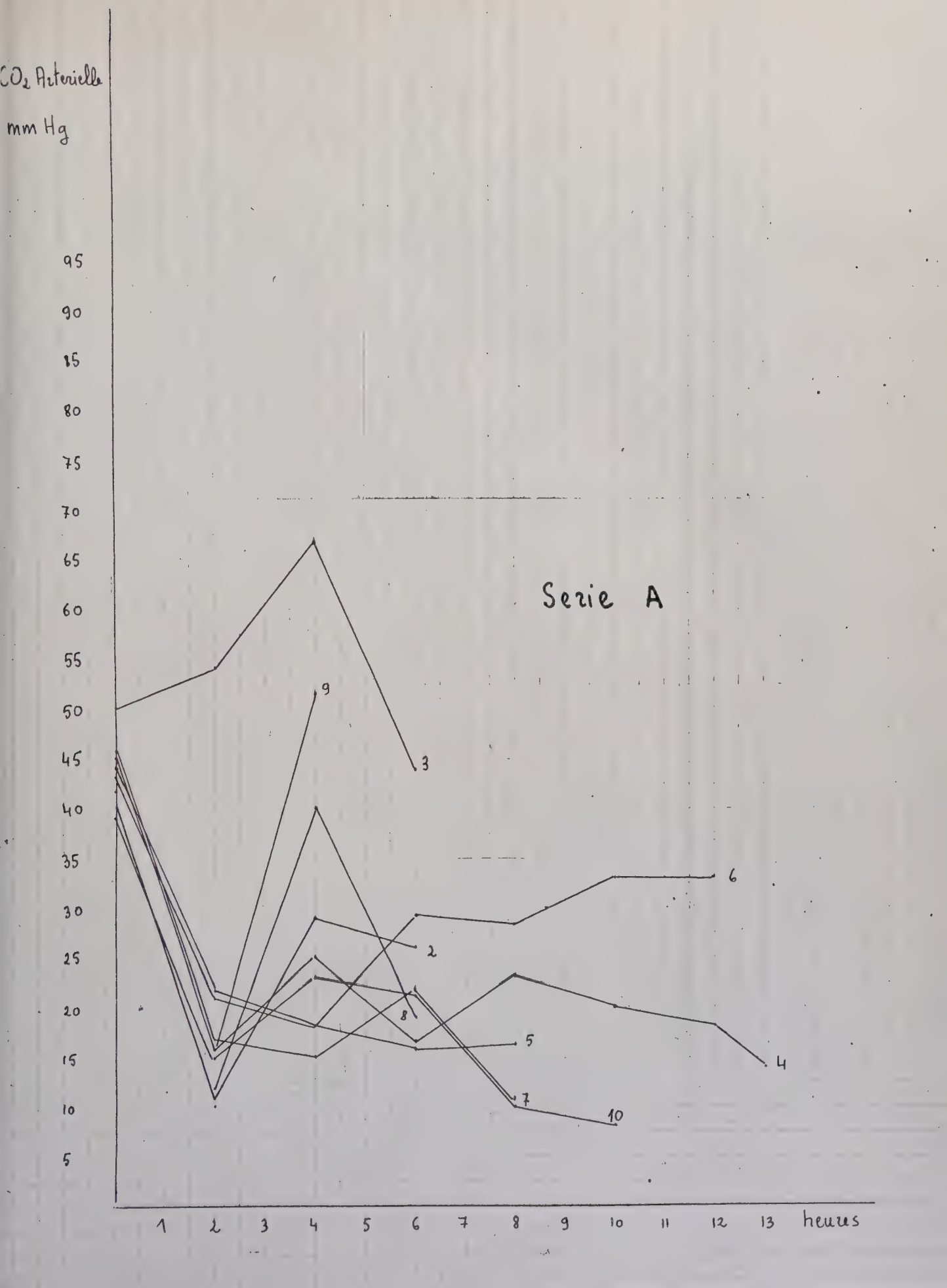
pH artériel et veineux groupe B

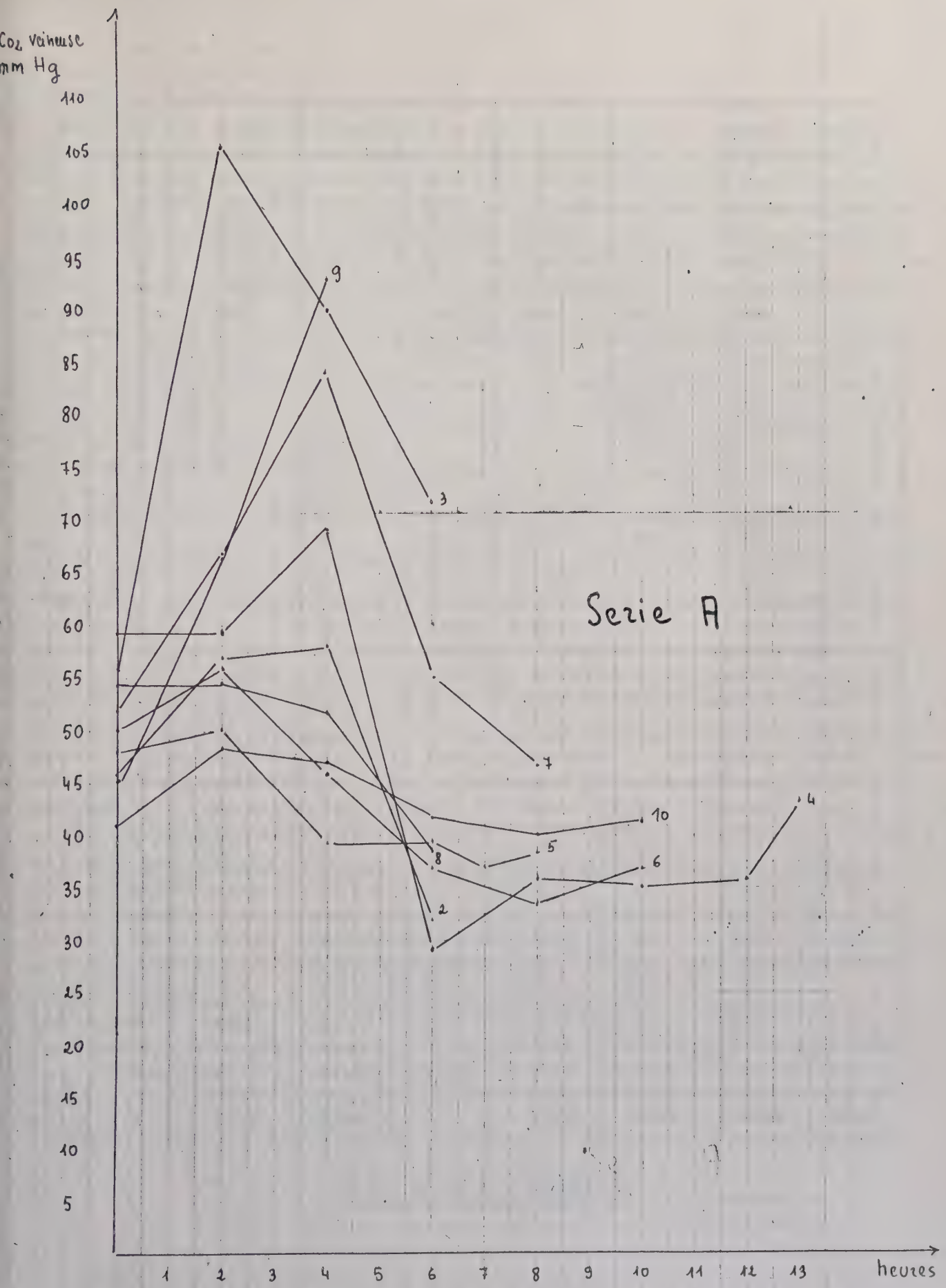

pH arteriel
7 40
7,30
7,20
7,10
7
6 90
6 80
6 70
6 60
6 50
1
2
3
4
5
6
7
8
9
10
Serie B
1
2
3
4
5
6
7
8
9
10
11
12
13
14
heures


pH veineux
7,40
7,30
7,20
7,10
7
6,90
6 80
6,70
6,60
6,50
1
2
3
4
5
6
7
8
9
10
11
12
13
heures
Serie B

n°	H	0 h	2 h	4 h	6 h	8 h	I0 h	I2 h
1	A							
	V							
2	A	40	II	29	26			
	V	46	57	58	32			
3	A	50	54	67	44			
	V	56	106	90	72			
4	A		I6	25	I7	23	20	I8
	V	59	59	69	29	36	35	36
5	A	44	22	I8	I6	I6,5		
	V	48	50	39	39	38		
6	A	43	2I	I8	29	28	33	33
	V	50	56	46	37	33	37	
7	A	46	I7	I5	22	II		
	V	52	67	84	55	47		
8	A	45	I2	40	I9			
	V	54	54	52	39			
9	A	42	I7	52				
	V	45	67	93				
I0	A	39	I5	23	22	I0	8	
	V	4I	48	47	42	40	4I	
$\bar{x}$	A	43,6	20,5	3I,8	24,3	I7,7	20,3	
	V	50,I	59,3	84,2	43,I	38,8	37,6	

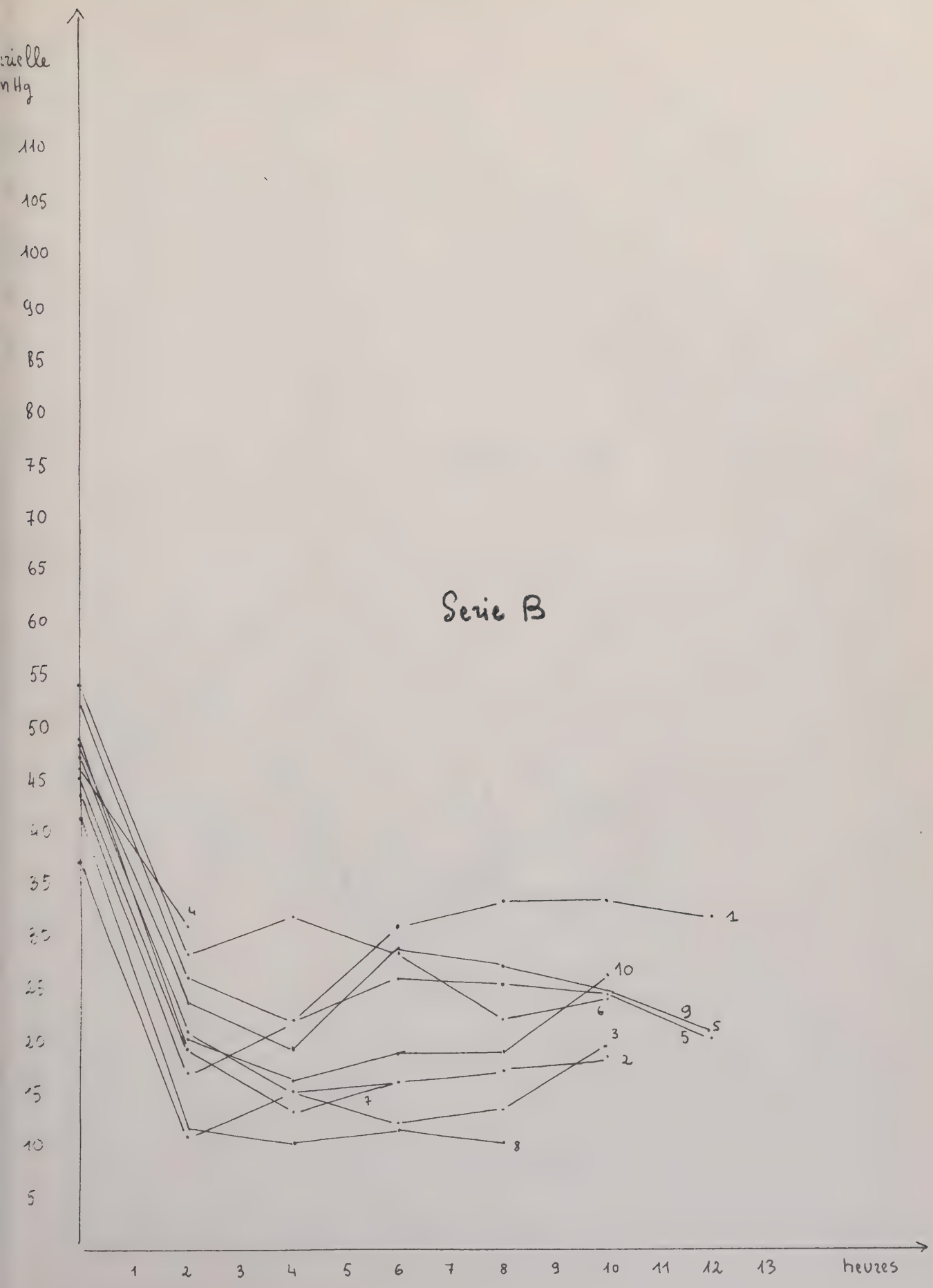
pCO_2 groupe A en mm Hg

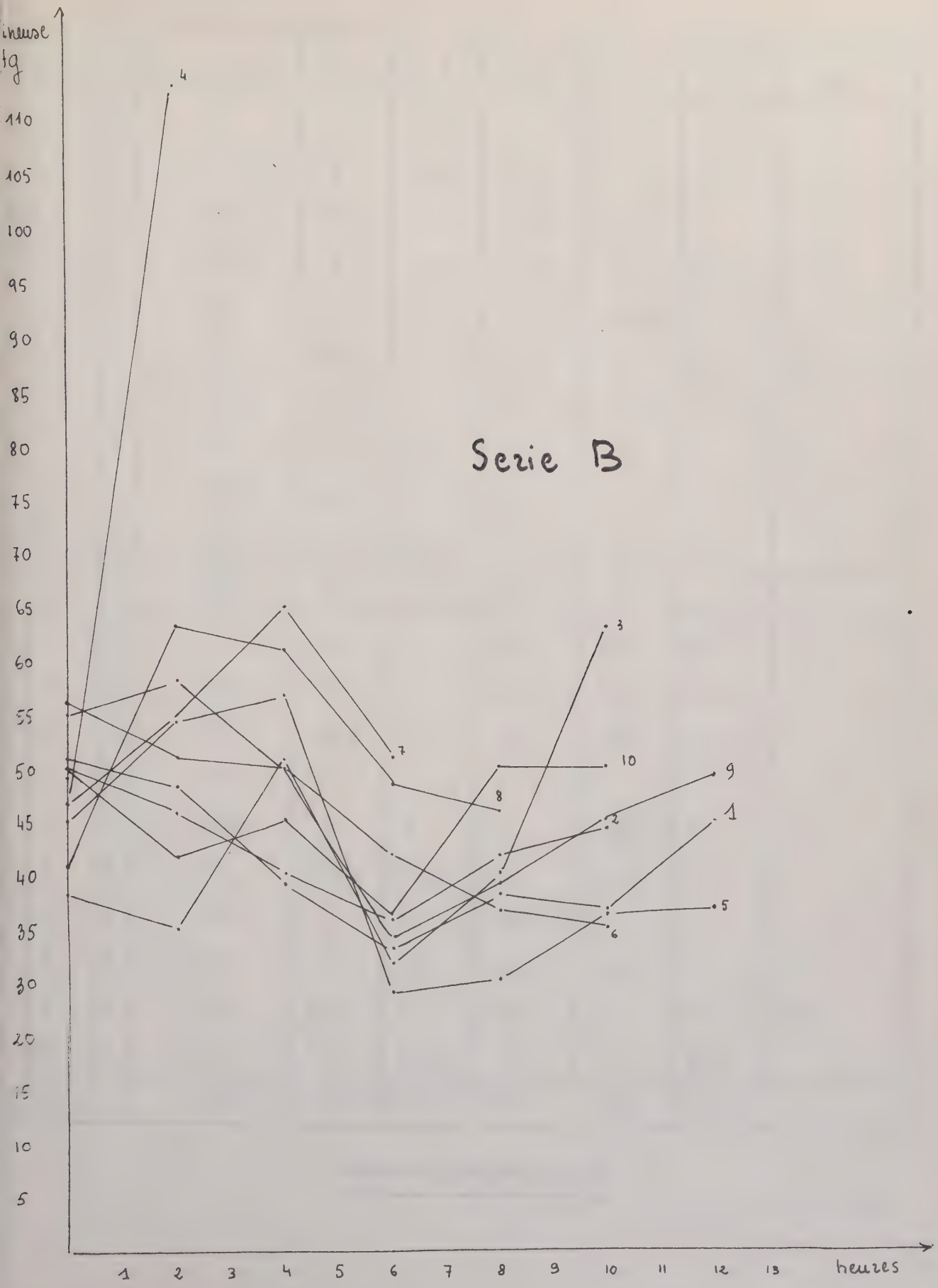

CO_2 Arterielle
mm Hg
95
90
85
80
75
70
65
60
55
50
45
40
35
30
25
20
15
10
5
Serie A
1
2
3
4
5
6
7
8
9
10
11
12
13
heures


CO2 veineuse
mm Hg
110
105
100
95
90
85
80
75
70
65
60
55
50
45
40
35
30
25
20
15
10
5
1
2
3
4
5
6
7
8
9
10
11
12
13
heures
Serie A
9
3
7
10
4
5
8
6
2

n°	H	0 h	2 h	4 h	6 h	8 h	I0 h	I2 h
1	A	52	26	22	3I	33	33	32
	V	5I	48	39	33	38	37	45
2	A	47	2I	I5	I6	I7	I8	
	V	50	46	40	36	42	44	
3	A	37	II	I5	I2	I3	I9	
	V	38	35	5I	32	40	63	
4	A	46	3I					
	V	47	II3					
5	A	43	I7	22	26	25	24	20
	V	45	54	57	29	30	37	37
6	A	54	28	32	28	22	24	
	V	55	58	50	42	37	35	
7	A	45	I9	I3	I6			
	V	49	54	65	5I			
8	A	4I	II	I0	I2	I0		
	V	4I	63	6I	48	46		
9	A	47	23	I9	28	27	24	20
	V	56	5I	50	34	39	45	49
I0	A	48	20	I6	I8	I8	26	
	V	50	42	45	36	50	50	
$\bar{x}$	A	46	I8,7	I9,3	20,7	20,I	2I	24
	V	48,2	56,4	5I	37,9	40,2	44,4	43,6

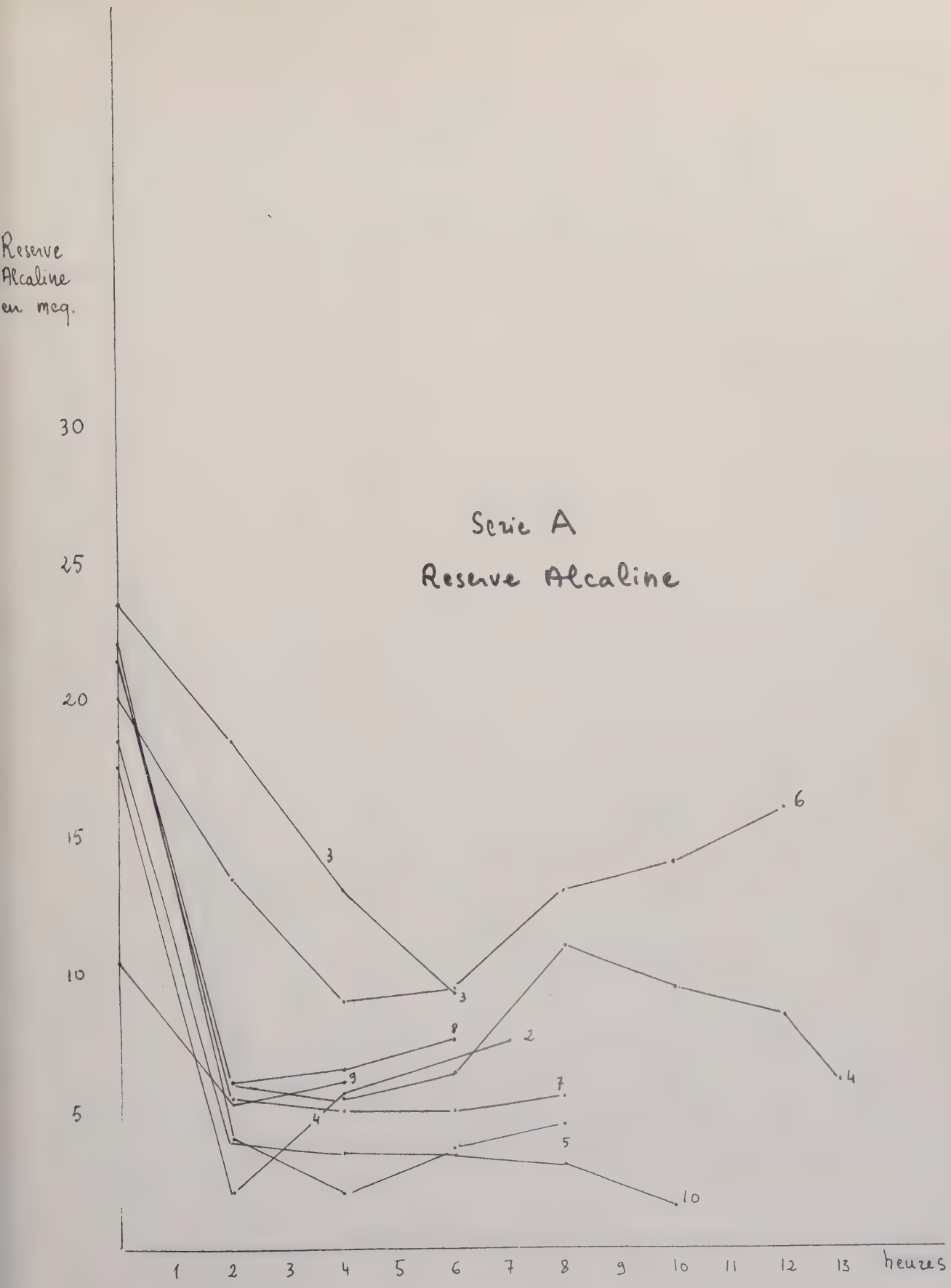
p CO_2 en mm Hg, groupe B

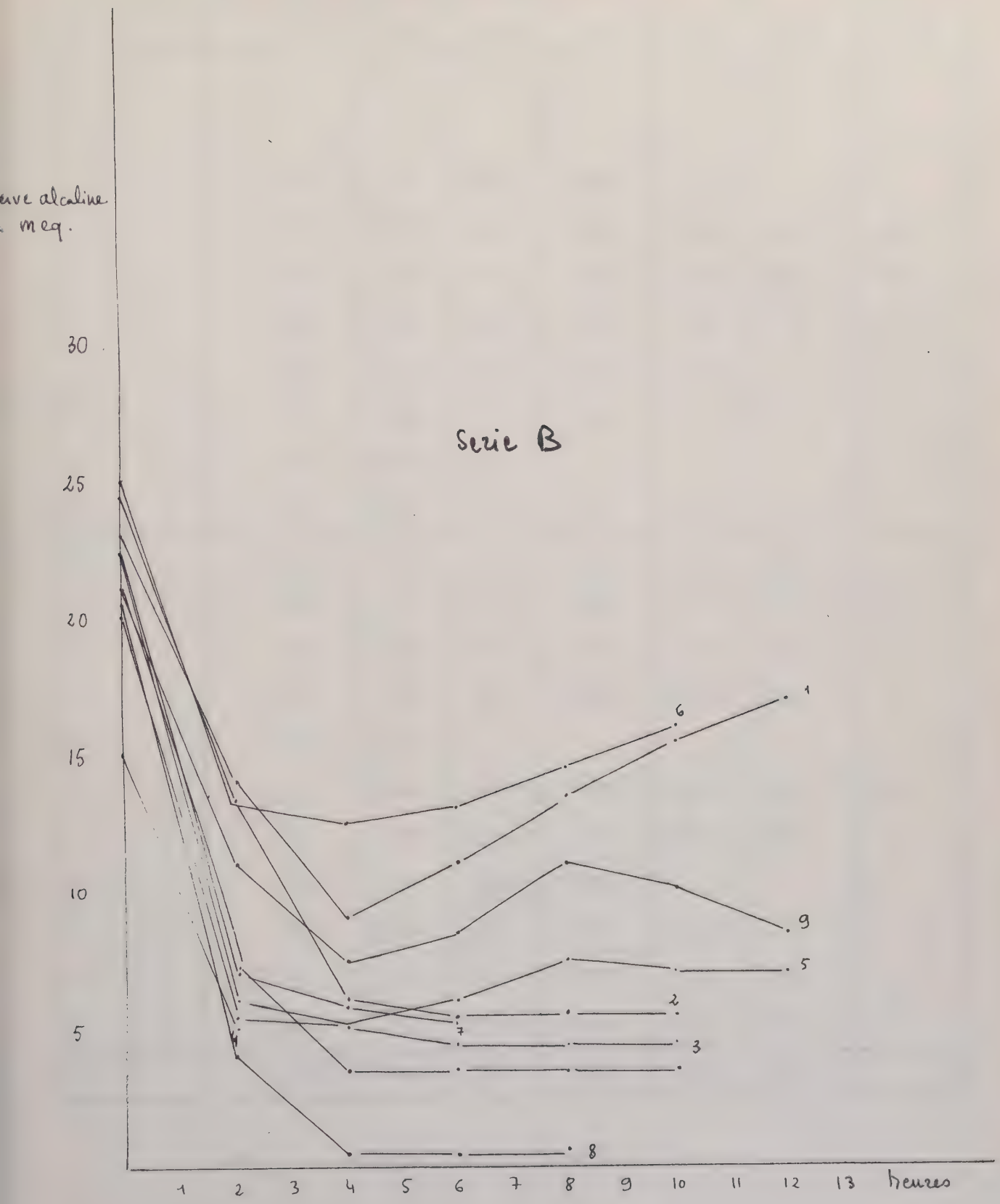

Serie B
rielle
nHg
110
105
100
90
85
80
75
70
65
60
55
50
45
40
35
30
25
20
15
10
5
1
2
3
4
5
6
7
8
9
10
11
12
13
heures


Serie B
heures
1
2
3
4
5
6
7
8
9
10
11
12
13
5
10
15
20
30
35
40
45
50
55
60
65
70
75
80
85
90
95
100
105
110

n°	H	0 h	2 h	4 h	6 h	8 h	I0 h	I2 h
1	A							
2	A	I7,5	2	5,5	7,5			
3	A	23,5	I8,5	I3	9,5			
4	A	2I,5	6	5,5	6,5	II	9,5	8,5
5	A	22	4	2	3,8	4,5		
6	A	20	I3,5	9	9,5	I3	I4	I6
7	A	2I,5	5,5	5	5	5,5		
8	A	22	6	6,5	7,5			
9	A	I0,5	5,5	6				
I0	A	I8,5	4	3,5	3,5	3	I,5	
$\bar{x}$		I9,6	7,2	6,I	6,6	7,4		
1	B	23	14	9	II	I3,5	I5,5	I7
2	B	24,5	I3,5	6	5,5	5,5	5,5	
3	B	20	5,5	5	4,5	4,5	4,5	
4	B	I5	5					
5	B	22,5	6	5	6	7,5	7	7
6	B	25	I3,5	I2,5	I3	I4,5	I6	
7	B	22,5	7	6	5,5			
8	B	20,5	4	0,5	0,5	0,5		
9	B	2I	II	7,5	8,5	II	I0	8,5
I0	B	2I	7	3,5	3,5	3,5	3,5	
$\bar{x}$		2I,5	8,6	6,I	6,4	7,5	8,8	

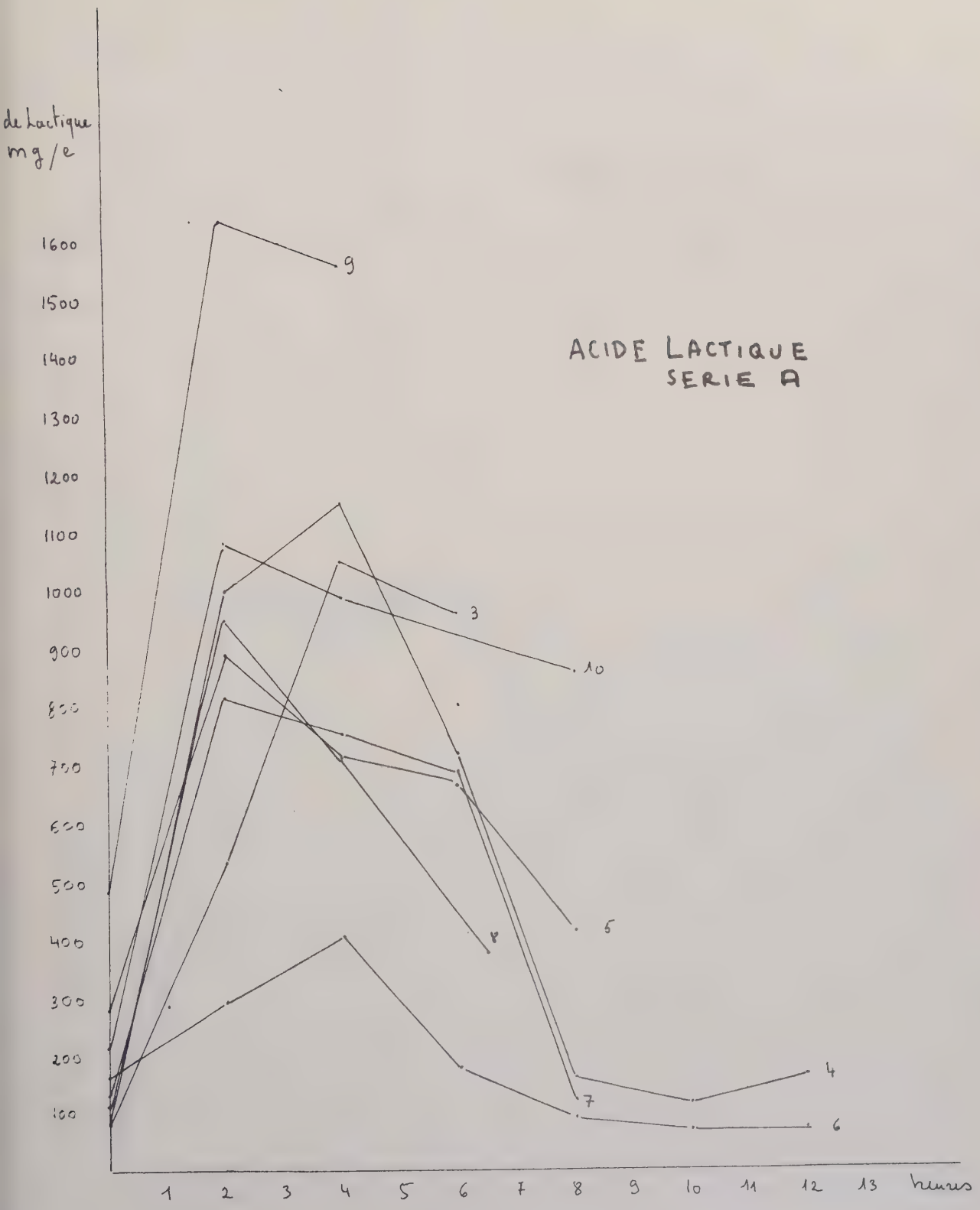
Réserve alcaline en mEq

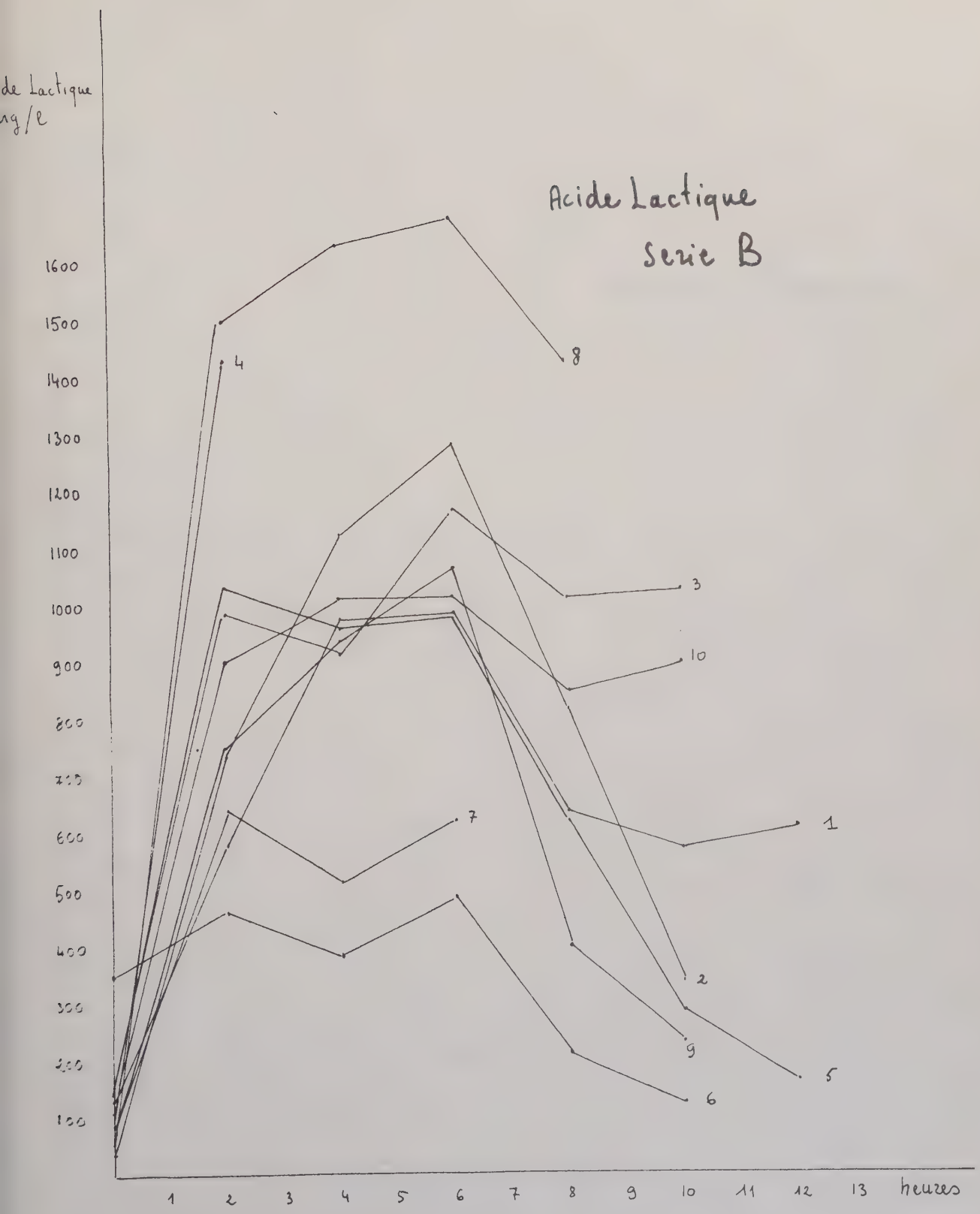

Serie A
Reserve Alcaline
Reserve Alcaline en meq.
30
25
20
15
10
5
1
2
3
4
5
6
7
8
9
10
11
12
13
heures
3
3
6
8
2
9
7
4
5
10
4

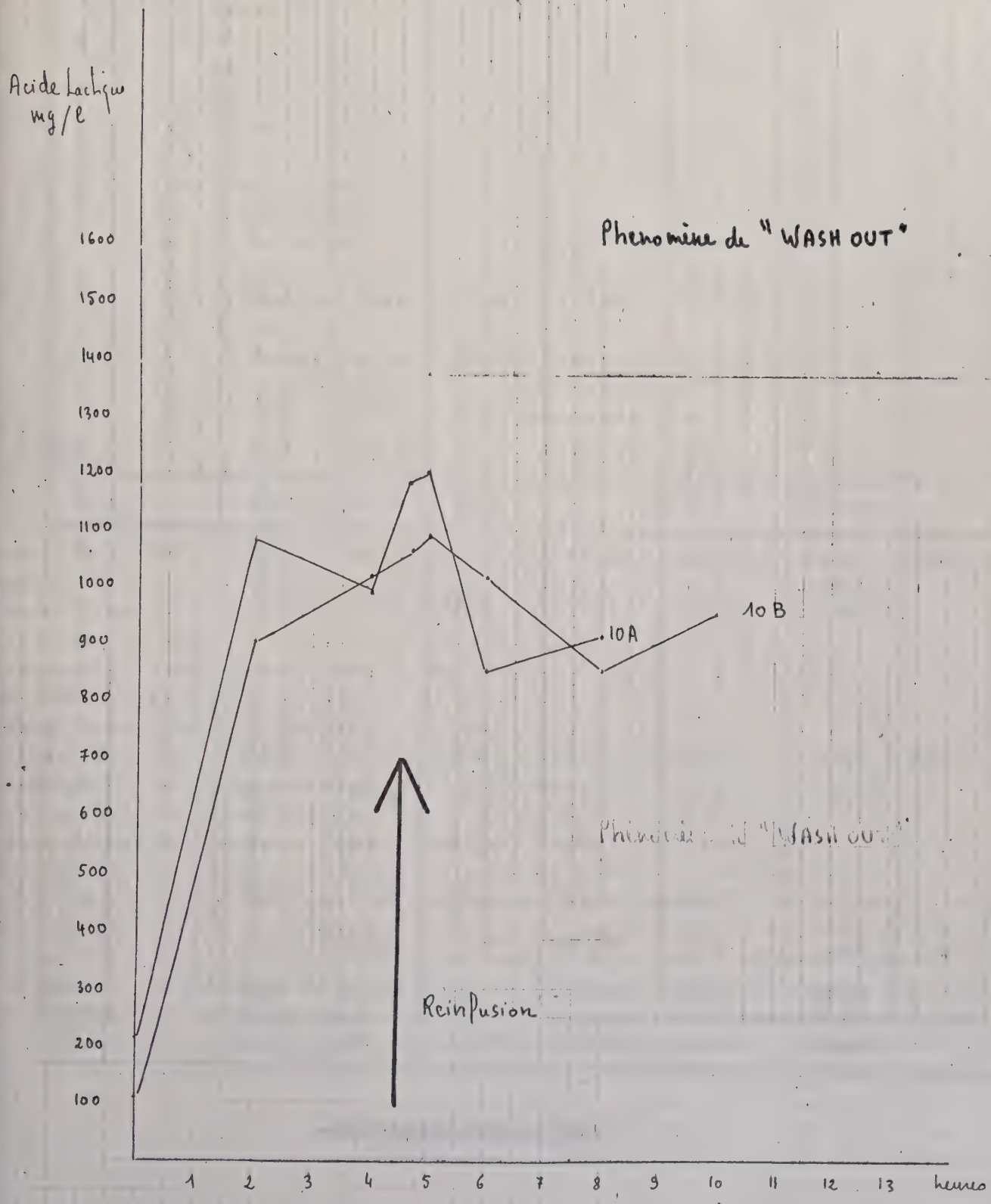

euve alcaline
meq.
30
25
20
15
10
5
Serie B
1
6
9
5
2
7
3
4
8
1
2
3
4
5
6
7
8
9
10
11
12
13
heures

N°	H	0 h	2 h	4 h	6 h	8 h	I0 h	I2 h
1	A							
2	A							
3	A	82	530	I050	960			
4	A	80	I000	II50	720	I53	II8	I65
5	A	282	895	705	660	5I7	4I0	440
6	A	I65	292	400	I76	88	7I	7I
7	A	I30	820	750	680	I20		
8	A	I06	950	705	375			
9	A	495	I640	I560				
I0	A	2I0	I085	990	950	890	860	
$\bar{x}$		I93	90I	9I3	645	353	364	
1	B	I29	582	976	988	646	570	6II
2	B	30	742	II28	I290	820	340	
3	B	I53	988	920	II75	I020	I035	
4	B	I02	I440					
5	B	I65	I040	960	990	630	290	I60
6	B	350	460	390	495	2I0	I30	
7	B	82	640	520	625			
8	B	55	I500	I640	I680	I440		
9	B	85	750	940	I060	400	250	
I0	B	I05	900	I020	I020	850	900	
$\bar{x}$		I25,6	904,2	943	I036	752	502	

Acide lactique en mg/l

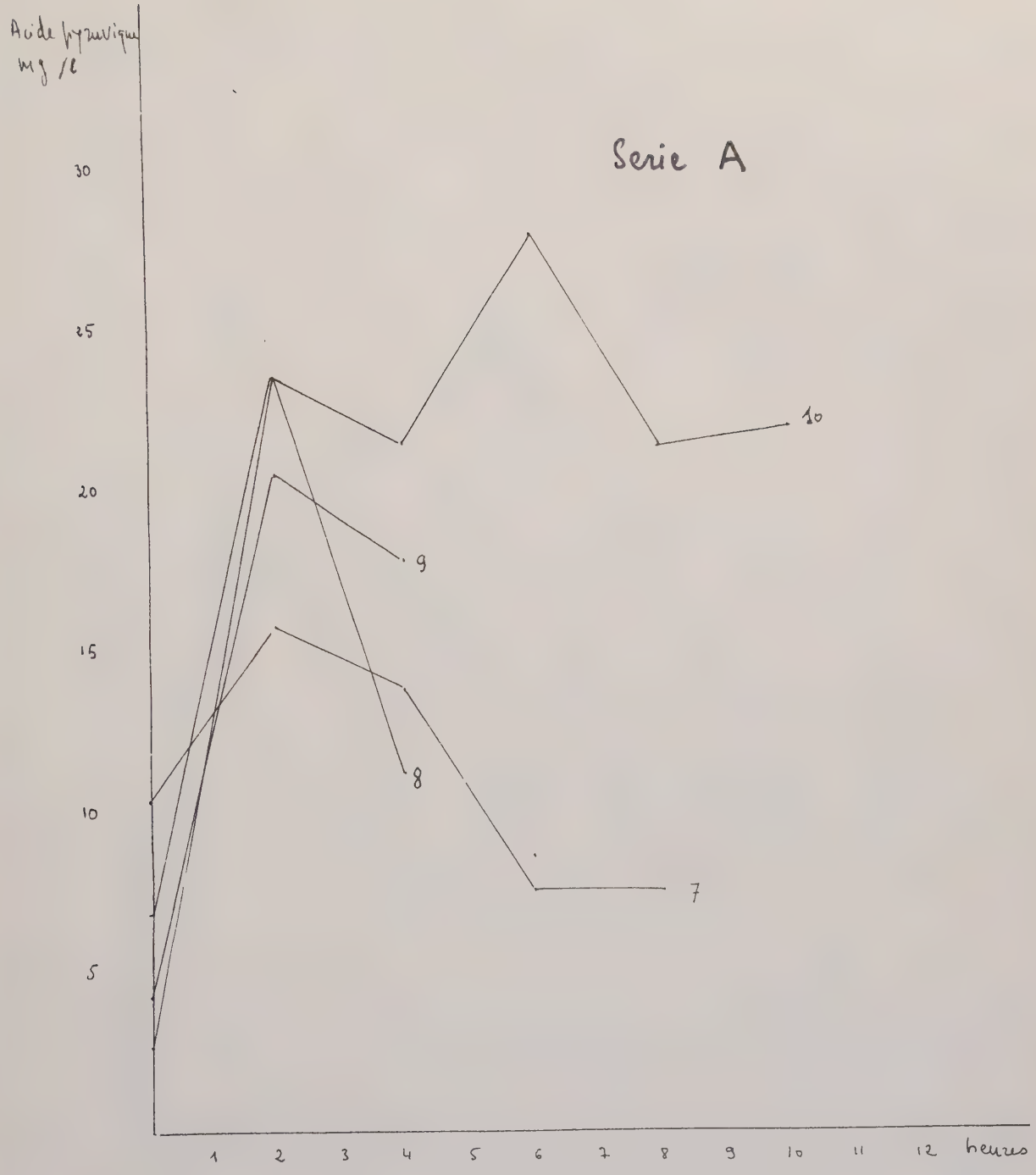

de Lactique
mg/e
1600
1500
1400
1300
1200
1100
1000
900
800
700
600
500
400
300
200
100
ACIDE LACTIQUE
SERIE A
9
3
10
5
8
7
4
6
1
2
3
4
5
6
7
8
9
10
11
12
13
heures

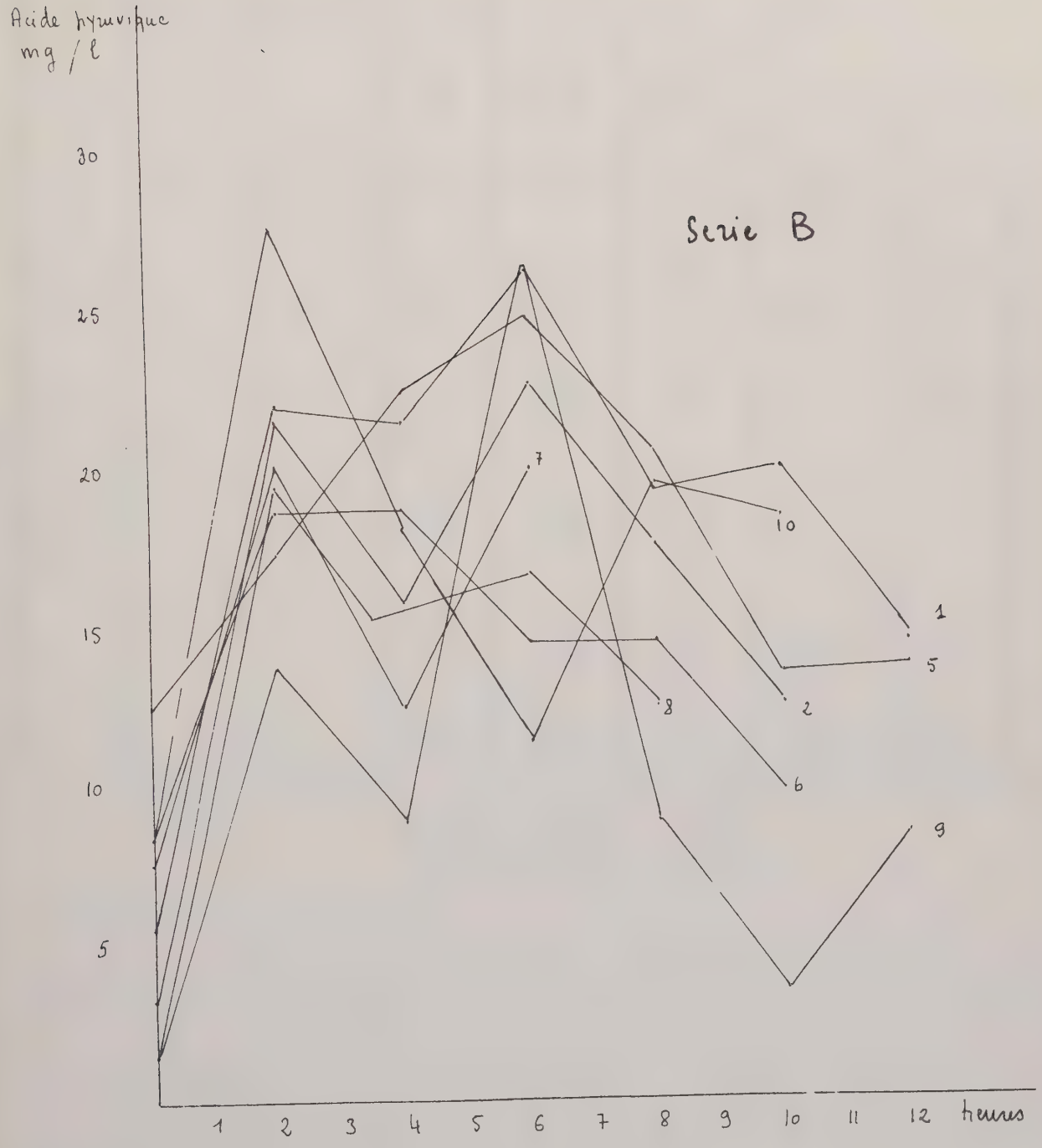

de Lactique
mg/l
Acide Lactique
Serie B
1600
1500
1400
1300
1200
1100
1000
900
800
700
600
500
400
300
200
100
1
2
3
4
5
6
7
8
9
10
11
12
13
heures


Acide Lactique mg/l
Phenomène de "WASH OUT"
1600
1500
1400
1300
1200
1100
1000
900
800
700
600
500
400
300
200
100
10 B
10A
Reinfusion
1
2
3
4
5
6
7
8
9
10
11
12
13
heures

N°	H	0 h	2 h	4 h	6 h	8 h	I0 h	I2 h
1	A							
2	A							
3	A							
4	A							
5	A							
6	A							
7	A	I0,3	I5,8	8,9	7,6	7,6		
8	A	2,8	23,4	II	II			
9	A	4,I	20,6	I7,9				
I0	A	6,9	23,4	2I,5	28	2I,5	22	
$\bar{x}$		6,03	20,8	I4,8				
1	B	5,5	22	2I,7	26,2	I9,3	20	I4,6
2	B	3,I0	2I,7	I5,8	22,7	I7,6	I2,4	
3	B							
4	B							
5	B	I2,4	I7,2	22,3	24,8	20,6	I3,5	I3,8
6	B	8,3	I8,6	I8,6	I4,5	I4,5	8,9	
7	B	7,6	20	I2,4	20			
8	B	I,5	I9,3	I5,I	I6,5	I2,4		
9	B	I,5	I3,8	8,9	26,2	8,9	3,4	8,3
I0	B	8,3	27,6	I8	II,35	I9,3	I8,5	
$\bar{x}$		6,03	20	I7,85	20,29	I6,09	I2,78	

Acide pyruvique en mg/l


Acide pyruvique
mg/l
Serie A
30
25
20
15
10
5
10
9
8
7
1
2
3
4
5
6
7
8
9
10
11
12
heures


Acide pyruvique
mg / l
30
25
20
15
10
5
Serie B
1
2
3
4
5
6
7
8
9
10
11
12
heures
1
2
5
6
7
8
9
10

XL m mol/l	H	0 h	2 h	4 h	6 h	8 h	I0 h	I2 h
1	B		0,73	5,I9	4,I5	4,75	I,I2	3,08
2	B		3,08	I3,05	II,89	7,2I	2,44	
5	B		9,0I	7,37	7,33	3,95	0,II	0
7	B		4,7I	4,29	4,54			
8	B		8,8	I2,07	II,09	II,I		
9	B		0	3,73	9,28	0	0,63	0
I0	B		6,I2	8,8	9,74	6,5I	7,4	
7	A		6,93	6,88	6,II	0		
8	A		8,5I	6,3I	2,84			
I0	A		4,I4	3,73	4,49	2,62	3,47	
$\bar{x}$			5,20	7,I4	6,I4	4,5I	2,52	

Excès de lactate - XL -

E - PRESSION PARTIELLE D'OXYGENE ET SATURATION

1°) Série A

a) Etude analytique

- PO_2 artérielle

Dés la saignée, il existe une augmentation de la PO_2 artérielle, sauf pour le chien n° 3 qui baisse sa PO_2.

Après la 4è heure, on note une baisse marquée de la PO_2 pour les chiens 9,8,2 et 4. Après réinfusion, la PO_2 augmente sauf pour les chiens 2 et 7.

- PO_2 veineuse

On assiste dès la saignée à une chute de la PO_2 veineuse ($\bar{x}$ = 2I,7 mm Hg à la 2è heure).Après réinfusion, la PO_2 remonte sans atteindre les chiffres de départ ($\bar{x}$ = 32,3 mm Hg à la 6è heure).

A partir de la 6è heure, en dehors du chien n° 6, la PO_2 baisse légèrement.

- Saturation oxygènée du sang artériel

La saturation oxygénée évolue naturellement en fonction de la PO_2.
On remarque une désaturation importante pour le chien n° 3 (73°/° à la 4è heure) moindre pour les n° 2 et 9.

- Saturation oxygénée veineuse

Dès la 2è heure, la saturation veineuse est extrêmement basse ($\bar{x}$ = 20,4°/°). Elle remonte aux 6è et 8è heures en restant basse ($\bar{x}$ = 40,2°/° et 4I,6°/°).

b) Discussion

- PO_2 et S_AO_2 artérielles

Dès le début de l'expérience les chiffres de la 2è heure montrent une hyperventilation. Un chien fait cependant exception : le n° 3. Cette hyperven-

tilation est réactionnelle, on le sait, à la stimulation des baro et chemo récepteurs carotidiens par la chute tensionnelle et l'acidose métabolique.

A la 4è heure, la PO_2 du chien n° 3 continue à chuter. De plus il existe une baisse de la PO_2 pour les chiens n° 9, 8, 2 et 4.

L'étude de la PCO_2 artérielle à la même heure chez ces chiens montre une élévation d'autant plus remarquable qu'il existe une acidose métabolique. Par conséquent nous sommes en droit de conclure qu'il existe chez ces cinq chiens une acidose mixte due à un trouble respiratoire avec rétention de CO_2 et baisse de la PO_2. L'étude de la PCO_2 veineuse l'atteste également par des chiffres nettement plus élevés que ne le voudrait l'acidose métabolique.

Plus délicat est le problème du mécanisme de cette atteinte respiratoire. Il peut s'agir en effet soit d'une hypoventilation d'origine centrale soit d'un trouble pulmonaire primitif.

En ce qui concerne une origine centrale, il est tentant d'impliquer la morphine faite deux heures avant la saignée. Mais l'étude de la fréquence respiratoire n'a pas montré de diminution du rythme.

Par ailleurs, mis à part ces cinq chiens de la série A, les I5 autres chiens n'ont pas présenté de modifications PCO_2 - PO_2 attestant d'un trouble respiratoire. Ainsi sans pouvoir éliminer complètement un facteur central, il nous semble que le problème respiratoire présenté par ces chiens est d'origine pulmonaire.

Les études histologiques ont montré qu'il existait des zones de congestion vasculaire et d'alvéolite oedémateuse. Faut-il voir dans une atteinte membrane-capillaire alvéolaire l'origine de l'atteinte ventilatoire ? Ceci ne serait pas étonnant étant donné les troubles anoxiques sévères siégeant dans les territoires vasculaires périphériques.

Néanmoins, l'examen histologique montre que les zones congestives et oedémateuses sont limitées, entourées de larges régions de poumons apparaissant sains. Or, on connaît l'extrême diffusibilité alvéolaire du CO_2. L'existence d'une hypercapnie tend à indiquer qu'il existe un obstacle à

l'expiration. On connait la fréquence des bronchospasmes cliniques au cours du choc. Il est probable qu'il s'agit ici du même phénomène de spasme bronchi ou bronchiolaire.

- PO_2 et saturation oxygénée veineuse

L'effondrement de la PO_2 et de la saturation oxygénée veineuse est due à la diminution de la masse globulaire par hémorragie. Grâce au ralentissement circulatoire(14), l'extraction d'oxygène par globules rouges est augmentée, la différence artério-veineuse croît. Cependant étant donné l'accroissement des besoins à la périphérie et la diminution du nombre de globules rouges, cette extraction oxygénée reste insuffisante, comme le prouve l'acidose lactique et le coefficient "excès en lactate". Enfin l'effondrement de la PO_2 veineuse semble indiquer que s'il existe des shunts artério-veineux au cours du choc, leur importance sur le plan débit ne semble pas grande.

Après réinfusion, la PO_2 veineuse remonte légèrement sans atteindre toutefois les chiffres de départ. Par la suite, la PO_2 baisse, à l'exception du chien n° 6 survivant.

Cette baisse de la PO_2 veineuse après la 6è heure indique probablement un ralentissement circulatoire et une dette en oxygène persistante.

c) Conclusion

- Dans la série A cinq chiens sur dix ont présenté un trouble respiratoire avant la réinfusion avec hypoxie et hypercapnie.

Ce trouble respiratoire ne nous a pas paru être d'origine centrale. L'existence d'une hypercapnie jointe à des lésions histologiques limitées nous fait croire à l'existence dans ces cas d'un bronchospasme.

- Par ailleurs, nous avons constaté une PO_2 veineuse extrêmemen sse peu corrigée par la réinfusion et s'accentuent au fur et à mesure reflétant le ralentissement circulatoire périphérique et la dette en oxygène persistant. L'existence d'une PO_2 veineuse très basse nous fait penser également que s'il existe des effets de shunt artério-veineux au cours du choc hémorragique, leur débit n'est guère important.

2°) Série B

a) Etude analytique

- PO_2 artérielle

Elle croît fortement jusqu'à la 6è heure à partir de laquelle elle diminue légèrement.

Les valeurs moyennes de départ sont comparables à celles de la série A (84,1 mm Hg pour la série A et 81,4 mm Hg pour la série B).

Par la suite, les valeurs moyennes sont nettement plus élevées dans la série B ($\bar{x}$ = à la 6è heure à I32 mm Hg pour B et à 95,8 mm Hg pour A).

- PO_2 veineuse

Les valeurs de départ sont semblables à celles du groupe A ($\bar{x}$ = 76 mm Hg pour B et 75,5 mm Hg pour A).

Effondrée à la 2è heure, elle remonte légèrement à la 4è heure pour atteindre après réinfusion des chiffres élevés, parfois supérieurs à ceux du départ. Néanmoins, le calcul de la différence artério-veineuse montre que celle-ci est légèrement supérieure dans le groupe B, notamment à partir de la 4è heure (88 mm Hg pour la série B et 65,7 mm Hg pour la série A).

- Saturation artérielle et veineuse

Leur évolution est parallèle à celle de la PO_2, la saturation chez les chiens du groupe B étant meilleure à celle des chiens du groupe A.

Le calcul de la différence artério-veineuse ne montre pas de différence entre les deux groupes.

b) Discussion

- PO_2 et saturation artérielle

Aucun chien de la série B ne présente de problème ventilatoire, comme le montre l'étude des courbes de PO_2 et PCO_2.

Par ailleurs, les PO_2 sont nettement plus élevées dans la série B. Ces deux faits différencient assez nettement les deux groupes.

On est tenté de conclure à la responsabilité de l'hémisuccinate d'hydrocortisone dans l'amélioration de la fonction respiratoire car les différences sont assez frappantes. L'hémisuccinate d'hydrocortisone améliore peut-être la circulation capillaire pulmonaire par baisse des résistances pulmonaires.

Par ailleurs, sachant son action protectrice de la membrane cellulaire, il est possible que l'HHC évite les altérations de la membrane alvéolaire. En fait, nous l'avons vu, les troubles respiratoires présentés dans le groupe A sont probablement dûs à un bronchospasme. Sachant l'action puissante des corticoïdes sur ce phénomène, il est probable que c'est par un mécanisme bronchodilatateur qu'agit l'HHC.

- PO_2 et saturation veineuse

Bien que le niveau de PO_2 soit plus élevé dans le groupe B, la différence A - V en PO_2 est plus forte dans ce groupe.

BONNOUS et BASHOUR (I4) insistent sur ce facteur, une différence artério-veineuse peu diminuée étant le reflet de shunts artério-veineux et d'incapacité d'extraction oxygénée. En fait, dans notre expérience, il ne semble pas que ce facteur soit un élément de gravité très évident. On remarque en effet que le survivant a une différence artério-veineuse moins importante que d'autres chiens décédés rapidement.

o) Conclusion

Bien que les différences artério-veineuses et saturations oxygénées soient égales dans les deux groupes, les niveaux de PO_2 sont nettement plus élevés chez les chiens du groupe B et il n'a pas été noté d'hypercapnie ni d'hypoxie dans ce groupe.

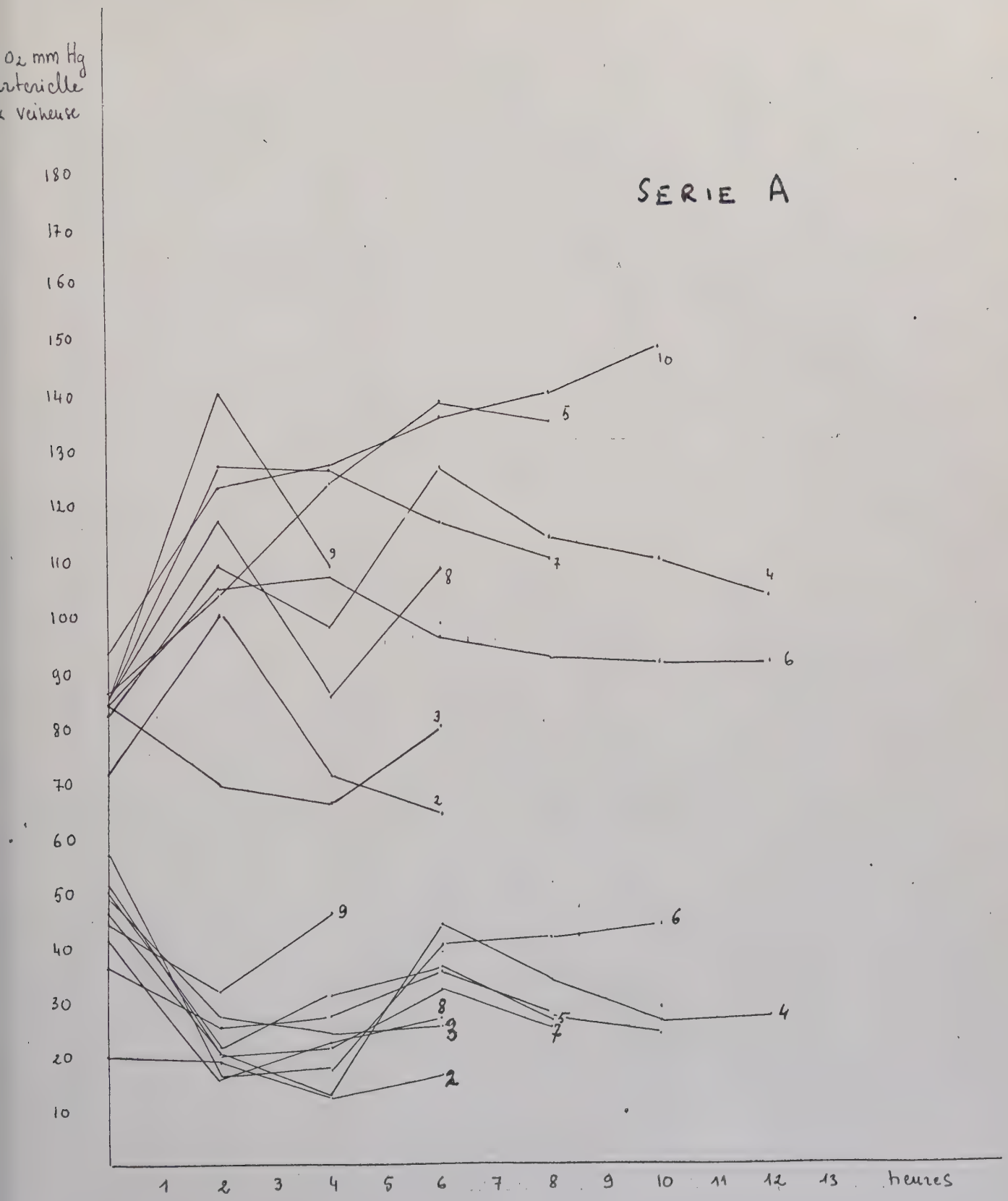
L'HHC semble donc protéger le chien d'un trouble ventilatoire probablement de type bronchospasme.

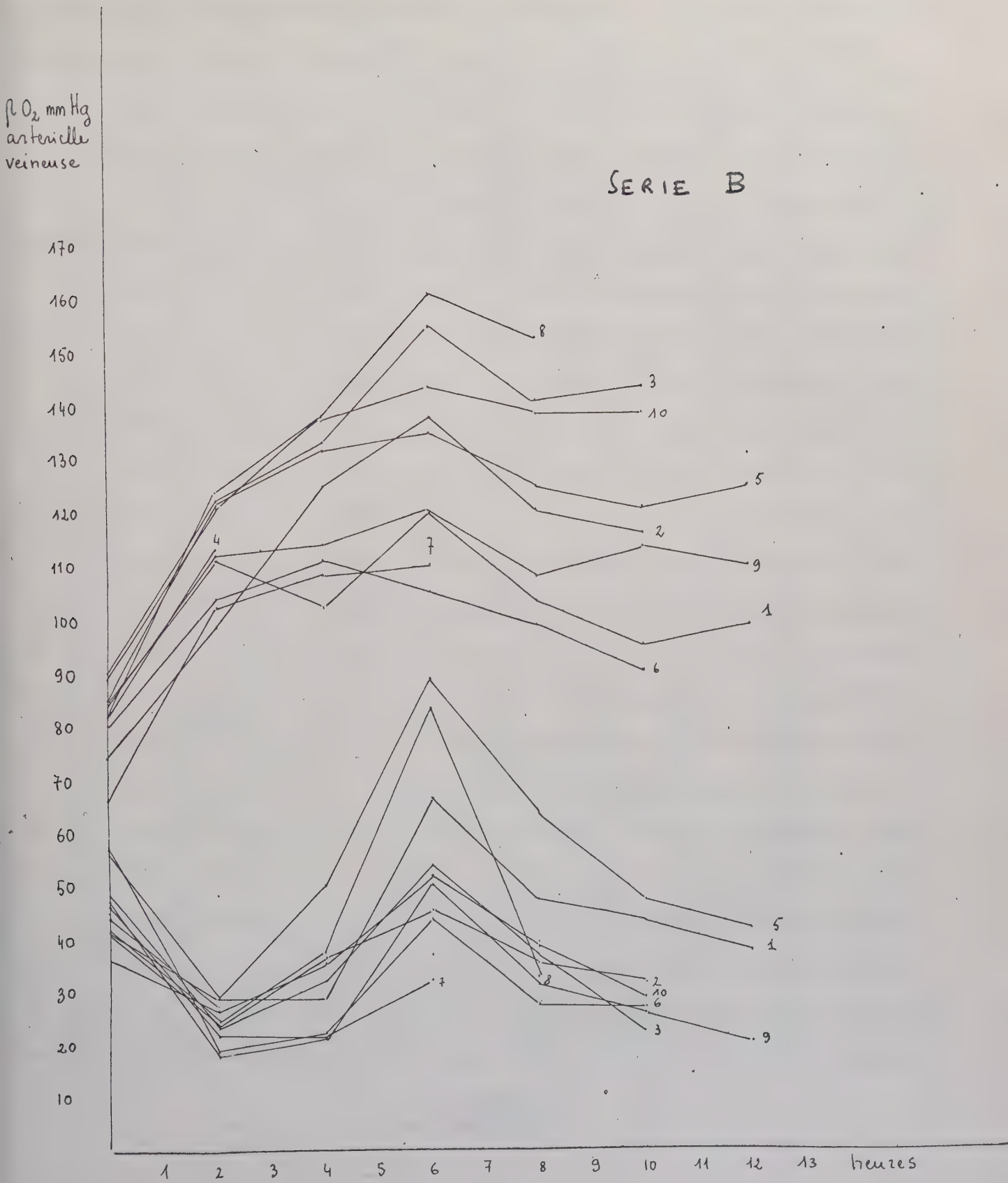
N°	H	0 h	2 h	4 h	6 h	8 h	I0 h	I2 h
1	A							
	V							
2	A	72	I00	7I	64			
	V	20	I9	I3	I6			
3	A	84	69	66	8o			
	V	48	27	24	25			
4	A	82,5	I09	98	I27	II4	II0	I03
	V	5I	20	I7	44	33	26	27
5	A	86	I03	I23	I38	I35		
	V	50	2I	3I	36	26		
6	A	84	I05	I07	96	92	9I	9I
	V	57	I6	I7	40	4I	44	
7	A	85	I27	I26	II7	II0		
	V	46	20	22	37	25		
8	A	85	II7	85	I09			
	V	4I	I6	22	26			
9	A	85	I40	I09				
	V	44	32	46				
I0	A	94	I23	I26	I36	I40	I48	
	V	36	25	27	35	26	23	
$\bar{x}$	A	84,I	II0,3	9I,I	95,8	98,2		
	V	43,6	2I,7	25,4	32,3	30,2		

p O_2 en mm Hg groupe A

n°		0 h	2 h	4 h	6 h	8 h	I0 h	I2 h
1	A	83	III	I02	I20	I03	95	99
	V	42	28	28	66	47	43	37
2	A	74	I09	I25	I38	I20	II6	
	V	4I	24	36	45	35	3I	
3	A	90	I22	I33	I55	I4I	I44	
	V	48	24	32	54	36	22	
4	A	82	II3					
	V	43	27					
5	A	85	I22	I32	I35	I25	I2I	I25
	V	56	24	50	89	63	47	4I
6	A	80	I04	III	I05	99	90	
	V	57	I9	22	43	27	27	
7	A	66	I02	I08	II0			
	V	46	2I	22	32			
8	A	82	I24	I38	I6I	I53		
	V	4I	29	37	83	32		
9	A	83	II2	II4	I20	I08	II4	II0
	V	47	I8	2I	50	3I	25	20
I0	A	89	I2I	I38	I44	I39	I39	
	V	36	27	35	52	38	28	
$\bar{x}$	A	8I,4	II4	I22,3	I32	I23,5	II7	
	V	45,7	24,I	33,8	57,I	38,6	3I,6	

pO_2 en mm Hg groupe B


O2 mm Hg
arterielle
veineuse
SERIE A
180
170
160
150
140
130
120
110
100
90
80
70
60
50
40
30
20
10
1
2
3
4
5
6
7
8
9
10
11
12
13
heures


SERIE B
pO_2 mm Hg
artérielle
veineuse
170
160
150
140
130
120
110
100
90
80
70
60
50
40
30
20
10
1
2
3
4
5
6
7
8
9
10
11
12
13
heures

N°		0 h	2 h	4 h	6 h	8 h	I0 h	I2 h
1	A			95	64	9I		
	V			39	30			
2	A	9I	92	80	82			
	V	77	I9	I6	20			
3	A	94,5	87	73	86			
	V	79	24	27	25			
4	A	93,5	95	90	97,5	97,5	97	96
	V	80	2I	I5	68	55	38	38
5	A	94,5	94	96	96,5	97,5		
	V	78	23	36	34	30		
6	A	94	97	96,5	96	95	94,5	94,5
	V	82	23	24	67	67	7I	
7	A	94	95	94,5	95,5	96,5		
	V	75	I8	I8	47	28		
8	A	94,5	97	93,5	97			
	V	70	I7	25	34			
9	A	94,5	95	87,5				
	V	75	20	35				
I0	A	96	96	95,5	96,5	98	97,5	
	V	64	I9	22	37	27	I8	
$\bar{x}$	A	94	94,2	90,I	90,I	95,9		
	V	75,5	20,4	25,7	40,2	4I,6		

Sa O_2 groupe A

n°		0 h	2 h	4 h	6 h	8 h	I0 h	I2 h
1	A	93,5	97,5	96	96,5	96	96	96,5
	V	70	39	33	84	74	72	63
2	A	93	97,5	96,5	97	97	97	
	V	72	32	44	59	48	38	
3	A	96	96	96	96,5	96,5	96	
	V	8I	26	32	63	38	2I	
4	A	94	84					
	V	73	I0					
5	A	94,5	94,5	96	96,5	97	97	
	V	84	25	53	88	8I	69	60
6	A	93	96,5	97	96,5	97	96,5	
	V	84	27	28	70	45	45	
7	A	90	94,5	94,5	93,5			
	V	76	25	23	32			
8	A	95	92,5	93	96	96		
	V	73	I5	25	48	23		
9	A	93	97	96,5	96,5	96,5	97	96,5
	V	74	23	2I	72	45	30	20
I0	A	94	97	97	96,5	96,5	96	
	V	73	30	38	62	4I	22	
$\bar{x}$	A	93,5	94,7	95,7	96,I	96,5	96,5	
	V	76	25,2	33	64,4	49,3	42,4	

Sa O_2 groupe B

F - HEMATOCRITE - PROTIDES - VOLEMIE (voir résultats et courbes p. I02-I03)

Nous avons pratiqué un certain nombre de mesures de volémie plasmatique par sérum albumine marqué à l'Iode I3I. De ces mesures nous n'avons retenu que celles qui n'étaient entachées d'aucune erreur technique possible. C'est ainsi que des volémies ont été mesurées chez les chiens n° 3,5,6,9 de la série A sachant que seul le chiffre au temps 0 a été retenu pour le n° 9, et chez les chiens n° 6 et I0 de la série B. Le petit nombre de volémies de la série B ne nous permet pas de faire une étude comparative de la volémie entre les deux séries, c'est pourquoi la volémie sera étudiée globalement à la fin de ce chapitre.

1°) Série A

a) Etude analytique

- Hématocrite

L'hématocrite chute dès la saignée avec des valeurs moyennes passant de 44,I au temps 0 à 39,I au temps 2 h... A partir de là l'hématocrite croît chez tous les animaux avec un maximum à la 6è heure ($\bar{x}$ = 56,5).

- Protides

Leur évolution est grossièrement calquée sur celle de l'hématocrite, après une chute à la 2è heure, ils augmentent, leur maximum se situant vers la 6è heure; après la 6è heure les taux de protides diminuent.

b) Discussion

- Hématocrite

La chute de l'hématocrite représente l'hémodilution, mais dès la 4è heure on constate une hémoconcentration qui va s'exagérer à la réinfusion.

La splénectomie ne fait pas disparaître ce phénomène, comme l'a montré COLIN (39).

L'élévation de l'hématocrite traduit une perte plasmatique comme l'a démontré LILLEHEI (I35-I36) par des études de volémies plasmatiques répétées. Cette perte de plasma se fait au niveau des capillaires lésés par l'anoxie.

L'élévation de l'hématocrite est donc intéressante à comparer avec le volume de sang retourné : VSR.

Nous avons déjà vu que ce VSR représente le sang repassé à l'animal pour maintenir sa tension au dessus de 35 mm Hg après avoir atteint le volume de saignée maximum et avant la réinfusion.

Nous avions conclu que ce volume correspondait lui aussi à la fuite plasmatique puisqu'il tend à corriger une chute tensionnelle par hypovolémie croissante.

En fait si cette étude corrélative s'applique bien pour certains chiens comme le n° 6 (VSR = 0,48°/° avec un hématocrite augmentant de I4,5°/°) ou le n° 3 (VSR = 4,36°/° avec un hématocrite augmentant de 30,4°/°). L'étude mathématique ne permet pas de prouver de façon formelle la relation hématocrite-VSR.

Il est probable qu'outre les erreurs techniques d'expérimentation (premier chiffre d'hématocrite du n° I douteux)la mort précoce des animaux introduit un élément d'erreur important.

- Protides

L'évolution des protides est parallèle à celle de l'hématocrite et traduit le même phénomène. Néanmoins on remarque une baisse des protides après la 6è heure. Ceci fait penser que la fuite capillaire, essentiellement hydrique, jusque là, devient par lésion capillaire croissante, possible pour des molécules de plus en plus grosses.

c) Conclusion

L'étude de l'hématocrite et des protides montre après une brève phase d'hémodilution une hémoconcentration croissante à partir de la 2è heure, représentant une perte de plasma au niveau du capillaire lésé.

Cette hémoconcentration est reliée grossièrement à l'importance du volume de sang retourné VSR et représente par conséquent un critère de gravité incontestable.

2°) Série B

a) Etude analytique

- Hématocrite

Sa valeur moyenne au temps 0 (43,3) est comparable à celle de la série A (44,I). Son évolution en cours d'expérience est parfaitement semblable.

- Protides

Ici aussi les chiffres de départ sont semblables (65 et 67,3) ainsi que leur évolution.

b) Discussion

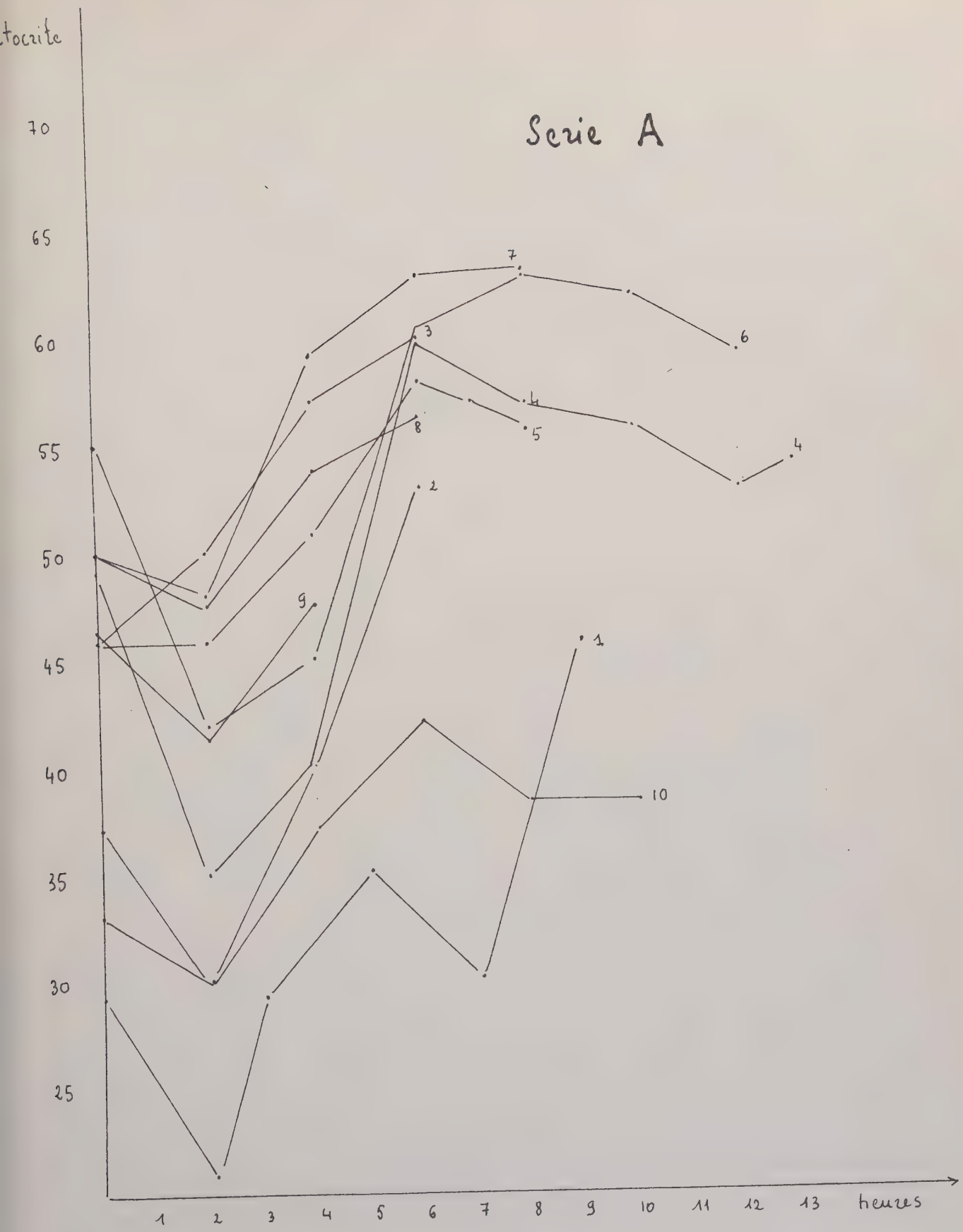
Il y a peu de différence entre les deux séries et ceci n'étonne pas dans la mesure où la comparaison des VSR n'en montrait pas non plus.

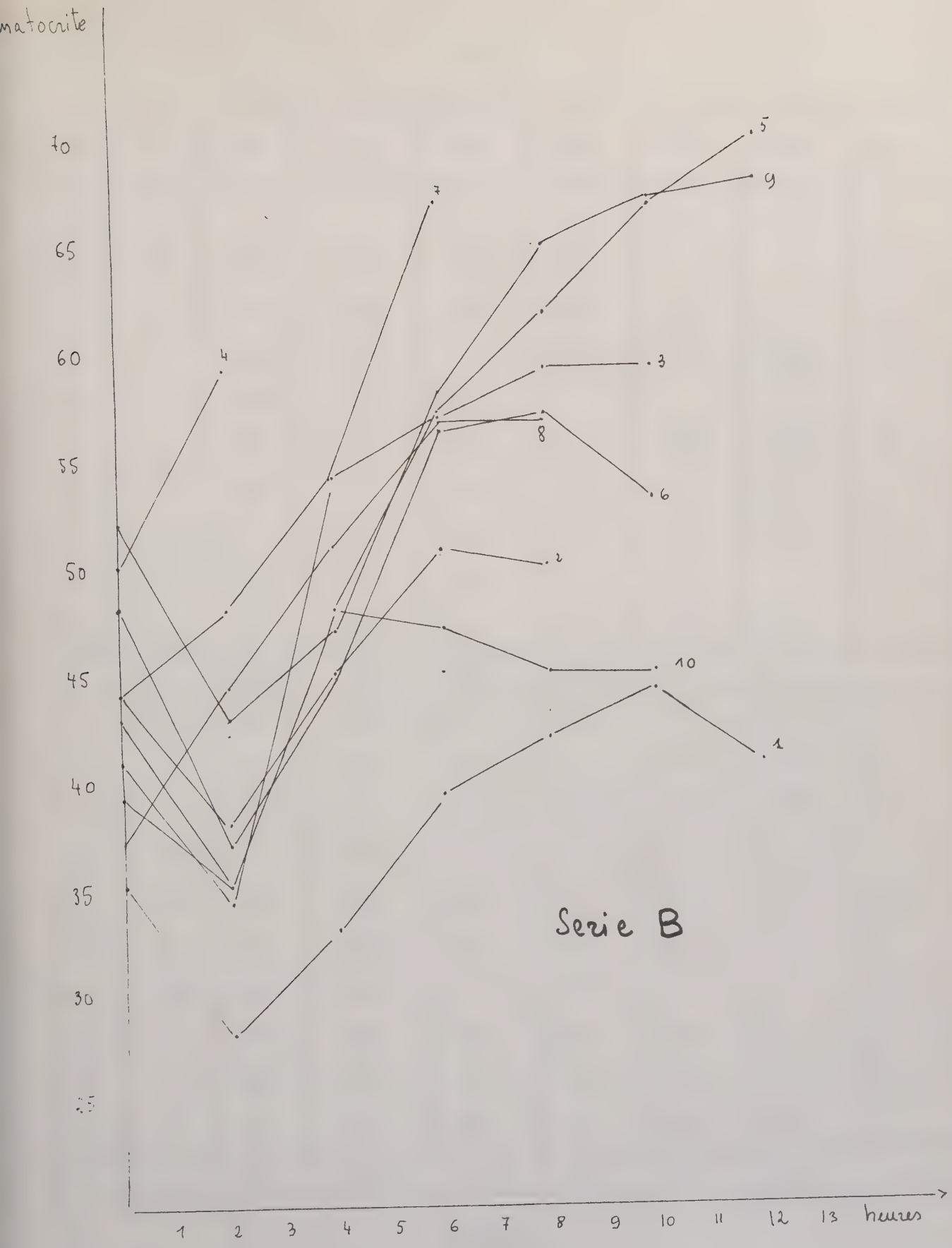
c) Conclusion

Il n'y a pas de différence significative concernant l'hématocrite et les protides entre les deux séries.

N°	H	0 h	2 h	4 h	6 h	8 h	I0 h	I2 h
1	A	29	2I	35		46		
2	A	37	30	40	53			
3	A	46	50	57	60			
4	A	49	35	40	60	57	56	53
5	A	46	46	5I	58	56		
6	A	55	42	45	60	63	62	59
7	A	50	48	59	63	63		
8	A	50	48	54	56			
9	A	46	4I	48				
I0	A	33	30	37	42	38	38	
$\bar{x}$		44,I	39,I	46,6	56,5	55,4		
1	B	35	28	33	39	42	44	4I
2	B	44	38	45	5I	50		
3	B	4I	34	54	57	59	59	
4	B	50	59					
5	B	43	35	48	57	62	67	770
6	B	48	37	45	55	56	53	
7	B	44	48	54	66			
8	B	37	44	5I	57	57		
9	B	52	43	47	58	65	67	68
I0	B	39	35	48	47	45	45	
$\bar{x}$		43,3	40,I	47,2	54,I	54,5	55,8	

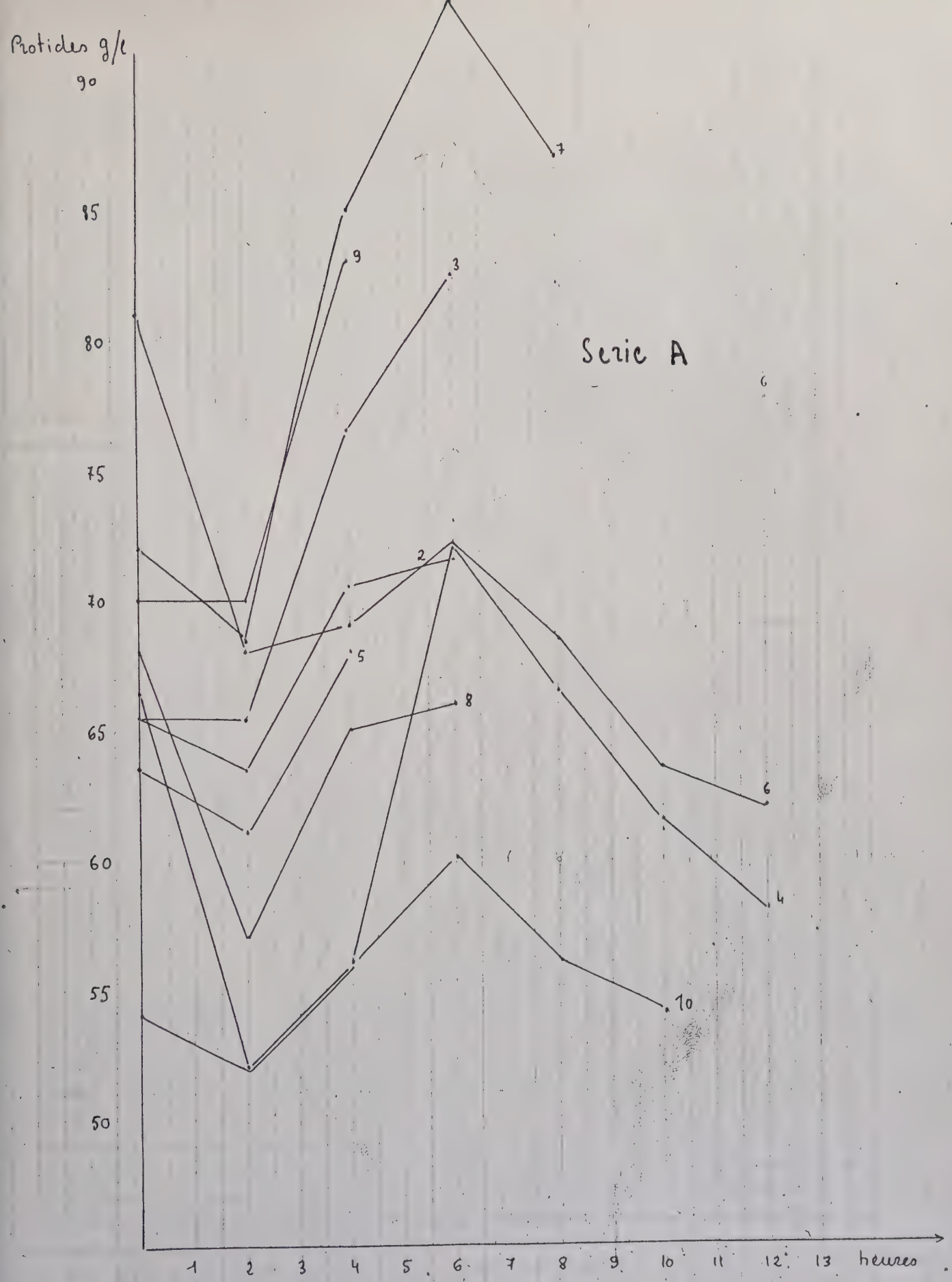
Hématocrite

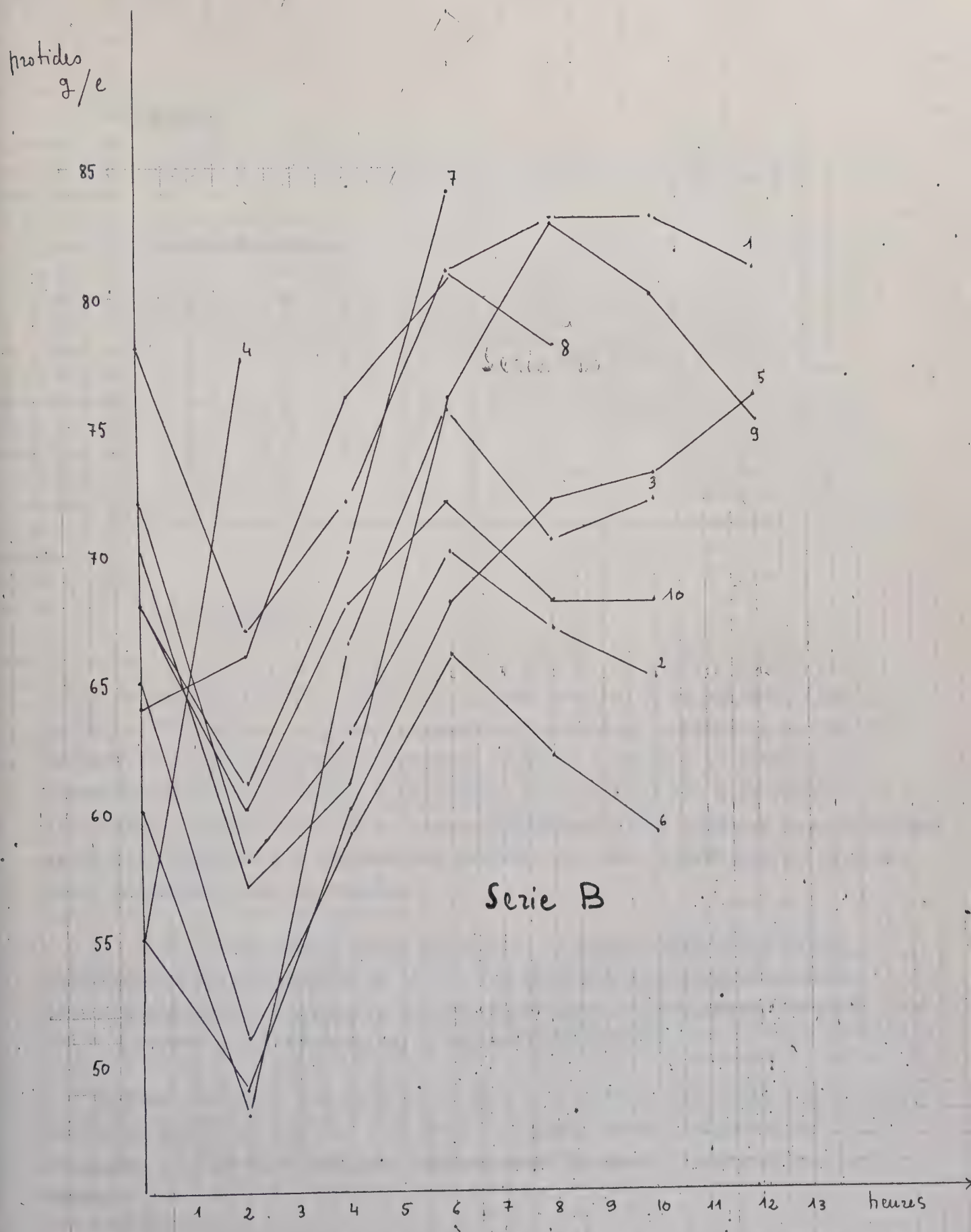

Serie A
tocrite
70
65
60
55
50
45
40
35
30
25
1
2
3
4
5
6
7
8
9
10
11
12
13
heures
7
3
6
4
5
4
8
2
9
1
10


matocrite
70
65
60
55
50
45
40
35
30
25
1
2
3
4
5
6
7
8
9
10
11
12
13
heures
Serie B

N°	H	0 h	2 h	4 h	6 h	8 h	I0 h	I2 h
1	A							
2	A	65,5	63,5	70,5	7I,5			
3	A	65,5	65,5	76,5	82,5			
4	A	66,5	52	56	72	66,5	6I,5	58
5	A	63,5	6I	68				
6	A	8I	68	69	72	68,5	63,5	62
7	A	72	68	85	94	87		
8	A	68	57	65	66			
9	A	70	70	83				
I0	A	54	52	56	60	56	54	
$\bar{x}$		67,3	6I,8	69,8	74	69,5		
1	B	78	67	72	8I	83	83	8I
2	B	72	58	63	70	67	65	
3	B	60	48	66,5	75,5	70,5	72	
4	B	55	77,5					
5	B	55	49	60	68	72	73	76
6	B	65	5I	59	66	62	59	
7	B	63	6I	70	84			
8	B	64	66	76	8I	78		
9	B	70	57	6I	75	83	80	75
I0	B	68	60	68	72	68	68	
$\bar{x}$		65	59,5	66,I	74,7	72,9	7I,4	

Protides


Protides g/l
90
85
80
75
70
65
60
55
50
1
2
3
4
5
6
7
8
9
10
11
12
13
heures
Serie A
7
9
3
2
5
8
6
4
10


protides
g/e
85
80
75
70
65
60
55
50
1
2
3
4
5
6
7
8
9
10
Serie B
1
2
3
4
5
6
7
8
9
10
11
12
13
heures

3°) Volémies

Les volémies seront donc étudiées de façon globale pour les deux séries.

a) Etude analytique

Chiens n°	3 A	5 A	6 A	9 A	6 B	7 B
0 h	I,5	I,6	I,5	I,8I	I,7	I
4 h 30- 5 h	I	I,4	I,8		I,88	0,8
6 h	0,5					
7 h 30		I	I,2		I,06	0,7

b) Discussion

La volémie au temps 0 calculée en pourcentage du poids corporel représente en moyenne 9,86°/°, chiffre en accord avec celui de LILLEHEI (I0°/°). Après la réinfusion, la valeur moyenne est légèrement inférieure au chiffre de base avec une diminution moyenne de I4,4°/°. Néanmoins on remarque que certains chiens ont augmenté leur volémie (6 A et 6 B) car à la réinfusion s'ajoutent l'hémodilution et la chasse splénique. C'est pourquoi une diminution de I4,4°/° calculée par rapport aux chiffres de base, représente en fait une perte volémique plus importante.

A 7 h 30, trois heures après réinfusion, l'hypovolémie est évidente, représentant une diminution de 3I°/°. Ces chiffres concordent avec ceux donnés par LILLEHEI (I35-I36). Sur 76 chiens avec le Bleu Evans (26°/° ± I0°/° 2 heures après réinfusion, c'est-à-dire à 6 h 30).

Il faut remarquer que pour le chien n° 3 A dont le VSR avait été particulièrement important (4,36°/°) et dont la volémie avait été pratiquée à la 6è heure, c'est-à-dire quelques minutes avant le décès, la diminution est de 66°/°.

c) Conclusion

Le petit nombre de volémies étudiées dans le groupe B ne nous a pas permis de faire une comparaison entre les deux séries.

Néanmoins cette étude nous a permis de vérifier l'hypovolémie croissante au cours du choc hémorragique pouvant représenter, quelques minutes avant le décès, une diminution de 66°/°.

G - ELECTROLYTES (voire résultats et courbes en fin de chapitre)

1°) Sodium et chlore

Les résultats varient peu et sont comparables dans les deux séries. Aussi nous n'en donnerons que les valeurs moyennes exprimées en mEq.

	Sodium		Chlore	
	A	B	A	B
0 h	I48	I47	I09	II0
2 h	I47	I48	III	III
4 h	I47	I50	II0	I06
6 h	I46	I49	III	I08
8 h	I47	I43	II5	II0

2°) Potassium

a) Etude analytique

L'élévation de la kaliémie est importante dans les deux groupes.

Cependant la comparaison des valeurs moyennes montre une nette différence le groupe A possédant des chiffres nettement plus élevés que ceux du groupe B. (à la 4è heure $\bar{x}$ = 7,I mEq dans le groupe A et 5,2 mEq dans le groupe B).

b) Discussion

Nous avons été frappés par l'importance de l'élévation du potassium Cependant d'autres auteurs dont BROOK (28) ont trouvé des chiffres voisins.

Cette hyperkaliémie est certainement due à l'acidose métabolique. Toutefois on constate une croissance progressive de la kaliémie alors que l'acidose diminue après la réinfusion.

SCHUMER (I75-I79) insiste sur les perturbations métaboliques cellulaires responsables d'une sortie exagérée du potassium de la cellule. Il s'agirait en particulier d'un disfonctionnement de la pompe à sodium-potassium et peut-être à un stade plus tardif de destruction cellulaire par les enzymes du lysosome libérant dans la circulation le potassium intra-cellulaire.

Ce même auteur démontre que par des études de microscopie électronique l'action protectrice de l'HHC sur la membrane du lysosome.

On peut donc penser que chez les chiens du groupe B l'HHC évitant dans une certaine mesure la destruction cellulaire, les kaliémies seront plus basses. Aussi séduisante que soit cette hypothèse, nous ne pouvons l'affirmer car s'il existe bien des différences nettes dans les chiffres moyens aux différentes heures, on s'aperçoit qu'au moment du décès les kaliémies de la série B sont également très fortes (I0 mEq pour le n° 3 et 8,I pour le n° 8).

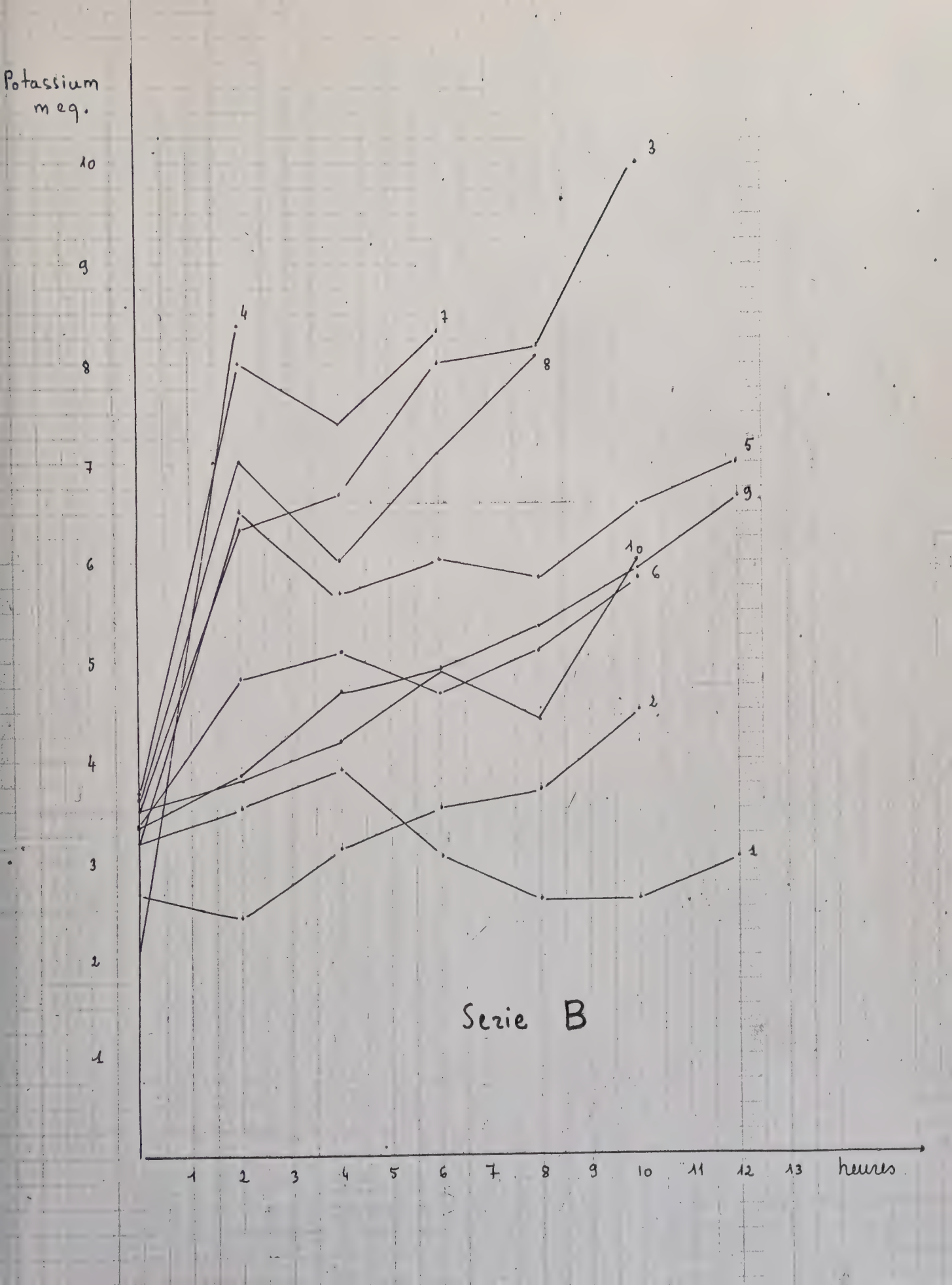
c) Conclusion

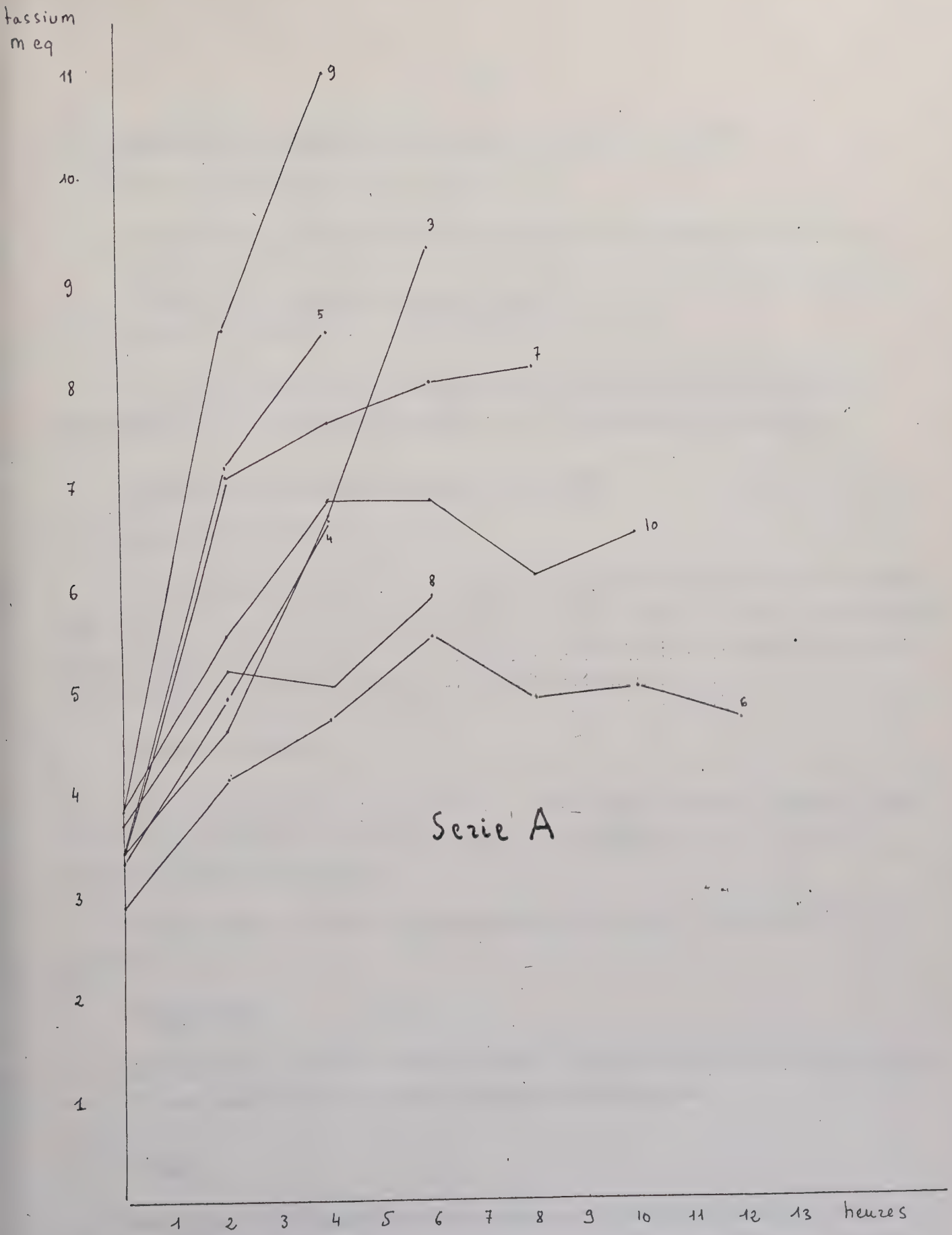
La kaliémie est progressivement croissante atteignant des chiffres parfois très élevés de l'ordre de 8 à II mEq.

La kaliémie continue à croître après la réinfusion alors que l'acidose se répare. Ceci est probablement dû à la souffrance cellulaire. Les kaliémies sont plus élevées dans le groupe non traité. Mais cette différence est peu significative.

N°	H	0 h	2 h	4 h	6 h	8 h	I0 h	I2 h
1	A							
2	A							
3	A	3,4	4,6	6,7	9,3			
4	A	3,3	4,9	6,7				
5	A	3,4	7,2	8,5				
6	A	2,9	4,I	4,7	5,5	4,9	5	4,7
7	A	3,4	7,I	7,6	8	8,2		
8	A	3,7	5,2	5	5,9			
9	A	3,8	8,5	II				
I0	A	3,8	5,5	6,8	6,8	6,I	6,5	
$\bar{x}$		3,4	5,9	7,I	7,I	6,4		
1	B	3,2	3,5	3,9	3	2,6	2,6	3
2	B	2,7	2,4	3,I	3,5	3,7	4,5	
3	B	3,5	6,3	6,7	8	8,2	I0	
4	B	2,I0	8,4					
5	B	8,2	6,5	5,7	6	5,8	6,6	7
6	B	3,3	4,8	5,I	4,7	5,I	5,8	
7	B	3,7	8	7,4	8,3			
8	B	3,6	7	6	7,I	8,I		
9	B	3,3	3,8	4,7	4,9	5,3	5,9	6,7
I0	B	3,5	3,8	4,2	3,9	4,4	6	
$\bar{x}$		3,2	5,4	5,2	5,5	5,4	5,9	5,5

Potassium


Potassium
meq.
10
9
8
7
6
5
4
3
2
1
3
4
7
8
5
9
10
6
2
1
Serie B
1
2
3
4
5
6
7
8
9
10
11
12
13
heures


tassium
m eq
11
10.
9
8
7
6
5
4
3
2
1
9
3
5
7
10
4
8
6
Serie A
1
2
3
4
5
6
7
8
9
10
11
12
13
heures

H - CIRCONSTANCES DE DECES (voire tableau en fin de chapitre)

Dans ce chapitre nous avons réuni :

- L'étude des pressions auriculaires droite et aortique au moment de la mort
- L'étude de la dernière kaliémie dosée
- L'étude de l'ECG.

Sur les 20 chiens : nous n'avons pas de document de décès pour les 2 survivants 6A et 1B et pour les chiens 5B et 9B décédés tardivement.

1°) Pressions auriculaire droite et aortique

- Pression auriculaire droite :

A l'exception d'un chien (3 B) les pressions auriculaires droites moyennes étaient toujours négatives, quelques minutes avant le décès. Nous n'avons naturellement pas tenu compte des pressions auriculaires élevées au cours du décès même, avec rythme agonique et coeur inefficace.

- Pression aortique :

Tous les chiens sont morts avec des pressions aortiques moyennes basses de 59 mm Hg à 30 mm Hg avec une moyenne de 39 mm Hg pour la série A et de 42 mm Hg pour la série B.

Il s'agissait toujours de l'aboutissant d'une chute tensionnelle progressive.

2°) Kaliémies

Les dernières kaliémies dosées étaient toujours élevées avec une moyenne de 8,01 mEq pour la série A et 7,33 mEq pour la série B.

3°) ECG

Nous avons été frappés par la richesse en troubles rythmiques. Ces troubles de l'électrogénèse sont ceux décrits dans les hyperkaliémies. Chez un

même chien plusieurs troubles du rythme peuvent se succéder. D'une manière générale, nous avons noté (voir également tableau) :

a) I2 cas d'anomalies des ondes T

Dans 9 cas elles étaient de type hyperkaliémique pointues et symétriques pouvant dépasser le complexe QRS et atteindre 23 mm.

Dans 3 cas, elles étaient de type ischiémie sous épicardique.

b) 5 bradycardies sinusales

Elles nous ont paru toujours en rapport avec une mort imminente car elle interrompt une tachycardie compensatrice et inaugure une baisse rapide de la pression aortique.

Sur les 5 cas la bradycardie sinusale a été suivie :

- une fois d'asystole
- deux fois de rythme nodal puis asystole
- une fois de paralysie auriculaire puis asystole ventriculaire
- une fois de tachycardie ventriculaire puis fibrillation ventriculaire.

c) Trois blocs inter-auriculaires avec ondes P élargies et dédoublées pouvant atteindre I6/I00 de seconde.

d) Deux asystolies auriculaires avec P invisible constatées une fois après brachycardie sinusale, une fois après bloc inter auriculaire.

e) Deux c as de wandering pace maker auriculaire.

f) Trois cas de rythmes nodaux.

g) Deux dissociations auriculo-ventriculaires iso-rythmiques.

h) Quatre blocs auriculo-ventriculaires complets avec pause ventriculaire responsable du décès.

i) Deux rythmes avec troubles de la conduction intraventriculaire.

j) Neuf arrêts circulatoires avec complexe ventriculaire déformé et coeur inéfficace.

A la fin de cette analyse, il nous est apparu que la mort était dûe :

- Quatre fois à un bloc A.V. hyperkaliémique
- Deux fois à un trouble de la conduction intra-ventriculaire probablement aussi hyperkaliémique.
- Une fois à une F.V. après brachycardie sinusale.
- Neuf fois par arrêt circulatoire de type hypovolémique par désamorçage de la circulation coronaire.

<u>En conclusion</u> :

Il nous est apparu que nos chiens mourraient soit à la suite d'un arrêt cardiaque hypovolémique brutal, soit à la suite d'un trouble du rythme hyperkaliémique, en particulier bloc auriculo-ventriculaire avec pause, ou trouble de conduction intra-ventriculaire.

Enfin nous avons noté la signification péjorative de la survenue d'une bradycardie sinusale dans un contexte de tachycardie hypovolémique.

Chiens n°	1_A	2_A	3_A	4_A	5_A	6_A	7_A	8_A	9_A	10_A	1_B	2_B	3_B	4_B	5_B	6_B	7_B	8_B	9_B	10_B
Dernière kaliémie dosée mEq	non dosé	non dosé	9,3	6,7	8,5	4,7	8,2	5,9	II	6,5	3	4,5	I0	8,4	7	5,8	8,3	8,I	6,7	6
Elévation de la POD													+							
Bradycardie sinusale	+								+				+				+			+
Bloc auriculaire		+			+		+													
Paralysie auriculaire		+							+											
Wandering pacemaker auriculaire		+			+															
Rythmes nodaux	+									+										+
Anomalies de l'ondeT		+	+	+	+		+	+	+				+	+			+	+		+
Dissociation iso-rythmique		+					+													
B.A.V. complet		(+)					(+)			(+)				(+)						
Elargissement de QRS									(+)								(+)			
T.V.													+							
F.V.													(+)							
Arrêt circulatoire hypovolémique	(+)		(+)	(+)	(+)			(+)				(+)				(+)		(+)		(+)

(+) Cause immédiate du décès.

I - ANATOMIE PATHOLOGIQUE

1°) Constatations macroscopiques

Nous n'avons pas remarqué de différences macroscopiques entre les deux groupes de chiens.

a) Le coeur

Normal d'aspect extérieur, présente à l'ouverture dans 80°/° des cas des lésions à type d'ecchymoses endocardiques allant de la taille d'une tête d'épingle à 1 cm2 environ.

Leurs sièges électifs sont le septum sous les valves aortiques et les piliers surtout à leur base. Le ventricule droit et les oreillettes sont généralement indemnes.

b) Les poumons

Non oedématisés, présentent presque toujours des tâches ecchymotiques corticales retrouvées à la coupe.

c) Le foie

Dans tous les cas, le foie nous a paru augmenté de volume, lourd et surtout de coloration foncée aubergine.

d) Les reins

A la coupe, nous avons observé la congestion soit de la médullaire soit de la corticale, la partie non congestive apparaissant pâle. Quelques fois les lésions étaient réduites à des plages marron foncé disséminées.

e) L'estomac

Hémorragique dans 70°/° des cas avec piqueté hémorragique de la muqueuse sans lésions ulcériformes visibles. Les lésions siègent en général au niveau du Fundus.

f) Le duodénum

Oedématisé au palper. Hémorragique dans 95°/° des cas.

g) Le pancréas

Des zones hémorragiques pancréatiques ont été constatées dans 30°/° des cas.

h) L'intestin

Très oedématisé et boudiné. A la coupe, il existe très souvent du sang dans sa lumière.

2°) Histologie

Pour des raisons techniques l'interprétation des coupes n'a pu porter sur les animaux de la série A.

Les prélèvements étaient fixés au formol et étudiés après inclusion en paraffine et coloration par les méthodes usuelles.

En raison du tableau assez stéréotypé des lésions, nous les décrirons globalement organe par organe.

a) Le foie

Il est le siège de modifications vasculaires les plus intenses associant :

- une congestion très importantes des veinules portes dilatées gorgées d'hématies agglomérées. Au sein de ces amas d'hématies il n'a pas été observé de réseau de fibrine, ce qui ne permet pas d'affirmer l'existence de thrombose intravasculaire. Très souvent s'y associent des raptus hémor-

ragiques infiltrant la paroi des veinules et les divers éléments des espaces portes; à l'origine de ces hémorragies on note la présence d'images d'érythro-diapédèse se faisant tant au niveau d'espaces de petite taille, qu'à celui d'espaces très volumineux. Les artérioles hépatiques ne sont que rarement et modérément congestives. Absence de lésions des canaux biliaires et de réaction cellulaire inflammatoire.

- Une congestion plus modérée des veines centro-lobulaires.

- Une distension des capillaires sinusoïdes contenant de nombreuses hématies surtout dans les régions médio- et péri-lobulaires.

- La région centro-lobulaire apparaît constamment plus claire que les régions pariétales, ceci étant dû d'une part à un oedème intense, d'autre part à une diminution de colorabilité des hépatocytes présentant un cytoplasme d'aspect granuleux mais sans noyaux pycnotiques.

b) Les reins

La médullaire ne présente que des modifications discrètes consistant

- d'une part en une congestion modérée et non diffuse de ses capillaires sans phénomènes d'érythrodiapédèse

- d'autre part en une turgescence des cellules bordant certains tubes collecteurs.

La corticale au contraire apparaît très anormale. On note en effet à côté de zones sensiblement normales, notamment dans la région immédiatement sous capsulaire, l'existence de vastes plages congestives et hémorragiques. Cette congestion est diffuse intéressant les vaisseaux interlobulaires, les vaisseaux afférents et efférents glomérulaires et les flocullus glomérulaires. Ceux-ci gorgés d'hématies parfois empilées en tas, occupent la totalité du glomérule, l'espace glomérulaire étant devenu virtuel. Ailleurs, les hématies ont fait irruption dans cet espace qui est alors rempli de sang laqué.

Il existe surtout de nombreux raptus hémorragiques dans le tissu interstitiel dissociant par endroits les tubes. De nombreuses images d'érythrodiapédèse sont visibles au niveau des vaisseaux interlobulaires.

L'épithélium tubulaire est le siège de lésions dégénératives consistant en une vacuolisation des cellules de certains tubes contournés dont les noyaux ont par endroits disparu, sans systématisation possible. Comme au niveau du parenchyme hépatique, il n'existe ni thrombose vasculaire ni réaction cellulaire inflammatoire.

c) Le coeur

Au niveau des prélèvements de paroi ventriculaire, les vaisseaux sous épicardiques et intra-muraix sont discrètement congestifs mais sans hémorragies interstitielles.

La majeure partie du myocarde est d'aspect sensiblement normal. On est quand même frappé par l'existence essentiellement dans la région sous-endocardique mais parfois en plein myocarde pariétal, de lésions de dégénérescence cireuse intéressant ça et là de petits groupes de cellules musculaires dont les noyaux sont picnotiques ou absents et le cytoplasme homogène est très éosinophile.

Ces lésions sont parcellaires puisqu'à côté des fibres altérées existent des groupes de fibres d'aspect sensiblement normal. Absence de réaction cellulaire inflammatoire; pas d'altérations de l'endocarde en regard, ni de thromboses murales.

d) Tractus digestif

La paroi gastrique est le siège d'une congestion assez importante des vaisseaux de la zone muqueuse parfois exclusivement de topographie veinulaire s'associant à un oedème de la sous-muqueuse mais sans phénomènes d'érythrodiapedèse visibles sur les prélèvements examinés. Les capillaires de la muqueuse sont congestifs. Absence de lésions de l'épithélium gastrique.

e) Les poumons

Variables d'un animal à l'autre, Les modifications consistent toujours dans la juxtaposition de plages d'aspect pratiquement normal et de zones

où s'associent une congestion modérée des artérioles pulmonaires, plus intense des capillaires inter-alvéolaires et des plages peu étendues d'alvéolite oedémateuse.

3°) En conclusion

a) On est frappé par la congestion des vaisseaux de petit calibre, essentiellement des veinules, et qui s'associent à des phénomènes d'oedème et d'hémorragie interstitielle par érythrodiapedèse. Ces constatations objectivent la fuite capillaire et l'hypovolémie progressive mesurée.

b) Les lésions constatées sont maxima au niveau du parenchyme hépatique.

c) Le retentissement de ces perturbations vasculaires sur les cellules parenchymateuses apparaît dans l'ensemble modéré sur cette étude au microscope optique.

d) Signalons l'existence de lésions dégénératives parcellaires des fibres myocardiques dans la région sous-endocardique.

e) Enfin nous n'avons pas pu mettre en évidence de thrombose intravasculaire. Ceci n'est pas pour nous étonner sachant l'existence d'une fibrinolyse secondaire (voire chapitre troubles de l'hémostase).

CONCLUSIONS

Nous avons pratiqué un choc hémorragique chez vingt cinq chiens par la technique de LAMSON-FINE comportant une période hypotensive à 35 mm Hg - 40 mm Hg durant 4 h 30.

Ces 20 chiens ont été divisés en deux groupes A et B de dix chiens chacun. Le groupe B a reçu en intraveineux I00 mg/kg d'hémisuccinate d'hydrocortisone 45 minutes après la saignée.

Notre travail s'est porté sur deux objectifs ;

- L'étude de l'état de choc hémorragique
- L'étude de l'action thérapeutique de l'Hémisuccinate d'Hydrocortisone.

A - ETUDE DE L'ETAT DE CHOC HEMORRAGIQUE

La saignée, calculée en pourcentage du poids corporel, a été de 5,83°/° dans le groupe A et de 6,22°/° dans le groupe B, ces chiffres représentant plus de la moitié de la masse sanguine.

Après avoir atteint ce volume hémorragié, nous avons été obligés pour maintenir la pression sanguine pendant la période hypotensive, de réinfuser le chien d'une certaine quantité de sang. Celle-ci est proportionnelle à la gravité du choc. Elle traduit en effet une hypovolémie plasmatique croissante, comme nous avons pu le vérifier par l'étude des volémies, de l'hématocrite et des protides.

Le chien étant réinfusé, la volémie diminue de I4,4°/° à la 5è heure et de 3I°/° au bout de 7 h 30. Cette diminution peut atteindre 66°/° quelques minutes avant le décès.

Parallèlement, l'hématocrite augmente en cours de choc de 32,I5°/° en moyenne, et les protides de I4,6°/°. Ceux-ci diminuent après la sixième heure, traduisant après la fuite hydrique la fuite protéïque.

Ces critères volémiques nous ont paru le mieux apprécier la gravité du choc.

La fuite plasmatique capillaire a été objectivée d'autre part par l'étude histologique sous forme de congestion des vaisseaux de petit calibre, essentiellement des veinules, avec oedème et hémorragies interstitielles par érythrodiapedèse. Ces lésions sont intenses au niveau des reins et surtout au niveau du foie.

Aussi la baisse inexorable après la réinfusion de la pression aortique est un des phénomènes les plus constants pour les chiens décédés. Elle correspond à une perte de volume plasmatique et une chute du débit cardiaque.

La pression auriculaire droite, au cours de cette chute tensionnelle progressive, est restée basse I9 fois sur 20 à des valeurs constamment négatives. Ceci ne nous permet pas d'exclure une atteinte de la contraction cardiaque d'autant que l'histologie a montré des lésions dégénératives parcellaires des fibres myocardiques à prédominance sous-endocardiques.

Par ailleurs, pendant la phase hypotensive se développe une acidose métabolique sévère de nature lactique, comme l'attestent les mesures des pH qui sont à 7,08 en moyenne à la 2è heure, à 7,OI à la 4è avec des taux d'acide lactique considérables puisqu'ils se situent en moyenne à 902 mg/l à la 2è heure et 928 mg/l à la 4è heure.

Néanmoins, cette acidose lactique diminue après réinfusion à la suite d'une brève exagération qui nous a permis d'extérioriser un phénomène de "Wash out".

Cette acidose lactique n'est pas en relation avec le temps de survie et ne représente pas un critère indiscutable d'irréversibilité.

Nous avons trouvé dans certains cas une acidose respiratoire surajoutée avec hypercapnie et hypoxie. Sans pouvoir éliminer d'une façon formelle une origine centrale, elle nous parait d'origine pulmonaire pas spasme bronchique ou bronchiolaire.

Dans tous les autres cas il existe une élévation de la pression partielle artérielle en oxygène alors que la pression partielle veineuse en oxygène chute à des taux très bas : 22,9 mm Hg en moyenne à la 2è heure.

Cette différence artério-veineuse exagérée persiste même après réinfusion où son élévation n'est que transitoire.

Elle traduit des besoins périphériques en oxygène sans pouvoir les combler. Le calcul de l'excès de lactate par la formule de Huckabee qui reflète grossièrement la dette en oxygène, montre des chiffres élevés de 7,I4 m mol/l à la 4è heure qui diminuent nettement qu'à la IOè heure.Néanmoins son calcul n'a pas permis d'en faire un critère d'irréversibilité certain.

Le potassium plasmatique augmente dans les premières heures du fait de l'acidose métabolique, mais par la suite il s'en dissocie continuant à croître alors que celle-ci diminue, atteignant des chiffres très élevés. Le dernier dosage pratiqué avant le décès étant en moyenne à 7,67 mEq.

Cette hyperkaliémie sera responsable d'un certain nombre de troubles du rythme cardiaque.

En effet, l'étude des circonstances de décès nous a permis de montrer que les chiens meurent soit par arrêt circulatoire hypovolémique soit par pause de bloc auriculo-ventriculaire ou trouble de la conduction intraventriculaire. Ces deux derniers sont en général précédés de troubles rythmiques variés tels que rythme auriculaire ectopique ou nodal, bloc auriculaire paralysie auriculaire et bradycardie sinusale. Celle-ci nous a paru toujours signaler une issue fatale imminente. Nous n'avons constaté une tachycardie ventriculaire suivie de fibrillation ventriculaire qu'une seule fois.

B - ROLE THERAPEUTIQUE DE L'HEMISUCCINATE D'HYDROCORTISONE

L'étude comparative de deux groupes A et B a pu être pratiquée en raison de leur similitude de poids et de paramètres biologiques avant la saignée.

a) Aucune différence n'a été mise en évidence pour un certain nombre de paramètres :

- Pourcentages de survie à la 24è heure (un survivant sur IO dans chaque groupe
- Volume de sang retourné avant la réinfusion
- Degré d'acidose métabolique
- Evolution de l'hématocrite et des protides.

b) Une différence modérée ou non significative sur le plan statistique est apparue pour un certain nombre de paramètres :

- Le volume de saignée est plus important dans la série traitée. Il est en effet de 5,83°/° du poids dans la série A et 6,22°/° dans la série B. Cette différence ne s'est pas révélée statistiquement significative.
- L'acidose lactique est plus durable dans la série traitée. Elle diminue ensuite de la même façon.
- Les kaliémies et le nombre de troubles cardiaques rythmiques sont en moyenne plus bas dans la série traitée.

c) Les différences majeures ou significatives sont de deux ordres :

- La première concerne le temps de survie. Il est en effet de 588 minutes en moyenne dans la série non traitée et de 699 minutes dans le groupe traité. Cette différence s'est révélée significative sur le plan statistique.

- La deuxième concerne les gaz du sang. 50°/° des chiens du groupe A non traité ont présenté pendant la phase hypotensive une acidose respiratoire avec élévation de la pCO_2 artérielle et chute de la pO_2.

En dehors de cette différence majeure, il est remarquable que la pression partielle en oxygène dans le sang artériel est nettement plus élevée dans la série traitée, les différences moyennes étant de 3I,2mm Hg à la 4è heure et de 36,2 mm Hg à la 6è heure.

En bref, si l'hémisuccinate d'hydrocortisone à forte dose ne modifie pas la survie, elle la prolonge de façon indiscutable en évitant la survenue d'une acidose respiratoire et peut-être en diminuant l'élévation de la kaliémie et des troubles du rythme cardiaque.

TABLE DES MATIERES

Vu, le Président de Thèse :

Professeur J. FACQUET

Vu, le Doyen de la Faculté :

Professeur G. BROUET

Vu et Permis d'Imprimer

Le Recteur de l'Académie de Paris

G. MALLET

BIBLIOGRAPHIE

I - AARON, IANOFF
Alteration in lysosomes during shock effects of preconditionning and protective drugs.
Int. Anesth. Clin. 2, 2 : 251, I964.

2 - ABEL F.L., WALDHAUSEN J.A. et Co
Splanchnic blood flow in the Monkey during hemorrhagic shock
Amer. J. Physiol. 208 : 265 I965.

3 - ALLISON J.B., COLE W.H., WALCOTT W.W., GELFAN S., ROOT W.S., GREGERSEN M.I.
Objective evaluation of transfusion therapy in hemorrhagic shock
Am. J. Physiol. I56 : I9I, I949.

4 - AMSTUTZ P.
Les anomalies de l'hémostase dans les états de choc
Revue du Praticien Ier sept. I969.

5 - AMSTUTZ P.
La coagulation sanguine au cours du choc expérimental.
Thèse Paris I964.

6 - ARTUSSON G. et THOREN
Capillary permeability in hoemorrhagic shock; studies of the blood lymph barriew with dextranes astest substance
Acta Chir. Scand. I29 : 345 - I964.

7 - ASBOE, HANSEN G.
The mast cellule cortisone action on connective tissue
Proc. Soc. Exp. Biol. Med., 80 : 677, I952

8 - ATTAR S. MAUSBERGER et Coll.
Coagulation changes un clinical shock : II - Effect of septic shock on clotting times and fibrinogen in humans
Ann. Surg. I64 : 4I, I966

9 - AUKLAND et WOLGAST
Effect of hemorrhage and retransfusion on intrarenal distribution of blood flow in dogs.
The J. of Clinical Investigation
I968 vol. 47 488-500.

I0 - AUKLAND K.
Effect of adrenaline, noradrenaline, angiotensin and renal nerve stimulation on intrarenal distribution of blood flow in dogs
Acta Physiol. Scand. 72, I968.

II - BACK H.
Fibrinolysin system and vasoactives kinins
Feder. Proceed. 25 : 77, I966.

I2 - BAEZ S.,STRIKANTIA S.G. et BURACK B.
Dibenzylène protection against shock and preservation of hepatic ferritin systems.
Am. J. Physiol. I92 : I75 I958

I3 - BAEZ S., SWEIFACH B.W., SHORR
Protective action of dibenamine against the fatal outcome of hemorragic and traumatic shock in rats
Federation proc. II:7 I952

I4 - BASHOUR F.A., NAFRAWI G. et Coll.
Splanchnic hemodynamics and carbohydrate metabolism in hemorrhagic shock in Mills, L.C. et Moyer G.M. Eds. Shock and hypotension. New York Grune et Stratton Inc. I965 : 265

I5 - BEDFORD E.A.
The epinephrine content of the blood in conditions of low blood pressure an shock.
Am. J. Physiol. 43 : 235, I9I7.

I6 - BERGER R.L. et Coll.
Choc hémorragique irréversible et innervation viscérale abdominale
Annals of Surgery I965, vol. I62, I8I-I86

I7 - BERGENTZ S.E., NILSON A.
Effect of trauma on coagulation and fibrinolysis in dogs
Acta Chir. Scand. I22:2I, I96I

I8 - BERMAN H.J. et Coll.
The microcirculation as related to shock
In Mills L.C. et Moyer J.H. eds. Shock and hypotension. New-York Grune et Stratton Inc. I965 : I98.

I9 - BIMAR J. et FABRE J.
Premiers essais cliniques des hémisuccinates de cortisone et de cortancyl dans le collapsus
Anesthésie-Analgésie-Réanimation tome XIV n° 3 I957

20 - BING R.J., RAMOS H.
The role of the heart in shock
J.A.M.A. I8I:87I, I962.

2I - BLAIR O.M., SIMEONE F.A. et Coll.
Hépatocellular ultrastucture in dogs in hypovolemic shock
Lab. Invest. I8 : I72 - I968

22 - BLALOCK A.
Principles of surgical care : shock and other problems
St Louis The C.V. Mosby Company I940.

23 - BOHR A.F. and SOBIESKI J.
A vasoactive factor in plasma
Fed. Proc. 27 : I396, I968.

24 - BOUNOUS G., HAMPSON L.G., FRASER M., GURD
Regional blood flow and oxygene consumption in experimental hemorrhagic shock
Archives of Surgery 87 : 340-354, I963.

25 - BOUVIER C.A., KORALNIEK P. et GWENDLINGER J.
Troubles aigus de l'hémostase au cours des états de choc : mécanisme, diagnostic et thérapeutique
Schweiz. Med. Wschr. 94, n° 39 (I377-I380), I964.

26 - BOUYARD P.
Actions cardio-vasculaires des dérivés stéroïdes
Ann. Anesth. Franç. VI, 1, I965 p.37-49.

27 - BOUYARD P., KLEIN M .
Action des divers corticoïdes anti-inflammatoires dans le choc hémorragique irréversible expérimental.
Ann. Alesth. Franç. VIII, 3, I966 p.569-573.

28 - BROOK D., WILLIAMS W., MONLEY R. and WHITEMAN P.
Osmolar and electrolytes changes in hemorrhagic shocks
Lancet I : 52I I963.

29 - CADY J.
Les accidents hémorragiques des transfusions massives. Rôle du choc et du syndrome de défibrination par coagulation intravasculaire.
Sem. Thér. 52, 5 : 296, I966

30 - CADY J.
Syndrome de défibrination par coagulation intravasculaire, coagulopathie du choc.
Presse Med. 74, 2 : 55, I966.

3I - CAILAR (J. du)
Enzymes et choc
J. de Méd. de Montpellier, 4 : 2I, I969.

32 - CANNON W.B.
Traumatic shock
New-York D. Appletion Company I923.

33 - CARA M., POISVERT M.
Un traitement des détresses circulatoires : le déchoquage par l'association hydrocortisone-isopropylnoradrénaline
J. Chir. (Paris) 92, I3I-I54, I966.

34 - CARRIERE S., et Coll.
Intrarenal distribution of blood flow in dog during hemorrhagic hypotension
Circulation Res. I9 : I67, I966

35 - CAROZZA F.A. Jr. and HILLO J.D.
Role of hypotension in altering blood coagulability after endotoxin
Amer. J. Physiol. 202 : 5I9, I962.

36 - CLARKSON B. et Coll.
Cyclical edema and shock due to increased capillary permeability
Amer. J. Med. 29 : I93-2I6, I960.

37 - COL R.M., HARDAWAY M.C., JONH W., BURNS B.A.
Mechanisms of action of fibrinolysin in the prevention of irreversible hemorrhagic shock
Ann. Surg. I57 : 305, I963.

38 - COLEMAN B. and GLAVIANO V.V.
Electrolyte and water distribution in the heart in irreversible hemorrhagic shock
Amer. J. Physiol. 207 : 352, I964.

39 - COLIN FELL
Plasma loss in dogs in irreversible hemorrhagic shock
Am. J. Physiol. 2II : 885, I966

40 - CONNOLLY J.E., BRUNS D.L., STOGER R.C.
The use of intravenous hydrocortisone in hemorrhagic shock
Surg. Forum 9 : I7, I959.

4I - CONVERSE J.G. et BOBA A.
Experimental study of arfouad in hemorrhagic shock in dogs
Am. Surgeon. 23 : 420, I957.

42 - COOK W.A.
Experimental shock lung model
The J. of Trauma I968, vol. 8 n° 5 pp.793-799

43 - COOPER O. et ROSENBAUM M.
Hemorrhagic shock : the effect of prolonged low flow on the regional distribution of blood and its modifications by hypothermia.
Ann. of Surg. I67 : 454-466 I968

44 - CROWELL J.W.
Cardiac deterioration as the cause of irreversibility in shock
In Mills L.C. et Mayer J.H. eds. Shock and hypotension, New-York
Guine et Stratton Inc. I965, 605.

45 - CROWELL J.W. et READ W.L.
In vivo coagulation - A probable cause of irreversible shocks
Amer. J. Physiol. I83 : 565, I955.

46 - CROWELL J.W., GUYTON A.C.
Evidence favoring cardiac mechanism in irreversible hemorrhagic shock
Amer. J. Physiol. 20I : 893, I96I.

47 - DANFORTH W.H. and BING R.J.
Heart in anoxia and ischemia
Brit. J. Anaesth. 30 : 456, I958

48 - DARBY T.O. and WATTS D.T.
Acidosis and blood epinefibrine lovels in hemorrhagic hypotension
Am. J. Physiol. 206 : I28I-84, I964

49 - DEBRAS C.
Contribution à l'étude de l'utilisation de l'hémisuccinate d'hydrocortisone à dose pharmacologique en anesthésie réanimation
Thèse Paris I967.

50 - DEGERBI I.V., WEBB W.R. and LOCKWOOD W.R.
The glucocorticoid deprives myocardium
Arch. Surg. 89 : 457, I964

5I - DICTERMAN; LILLEHEI
The treatment of cardiogenic shock
Am. Heart J., vol. 75 n° 2 pp.274-277, fév.I968

52 - DE TAKATS G.
Sensitized clotting time
J.A.M.A. I46 : I370, I95I.

53 - DOTY et WEIL
Comparison of the microcirculatory and the central hematocrite a measure of circulatory shock
Surg. Gyn. et Obst. I24:I263, I967

54 - DRUCKER W.H., WRIGHT M.K.
The use of vasopressors in hemorrhagic shock
In Mills L.C. and Moyer J.H. eds. Shock and hypotension. New-York.
Grune et Stratton Inc. I965 : 40I.

55 - DRUCKER W. et DE KIEWIET S.
Glucose uptake by diaptiragms from rats subjected to hemorragic shock
Am. J. Physiol. 206 : 3I7, I964

56 - DUCKERT A.
Diagnostic differentiel de la coagulation intravasculaire et de la fibrinolyse.
Schweiz. Med. Wschr. 94 : I375 I964.

57 - EDWARDS W.S., SIEGEL A. and BING R.J.
Studies on Myocardial metabolism : III Coronary blood flow, myocardial oxygen consumption and carbohydrate metabolism in experimental hemorrhagic shock
J. Clin. Invest. 33 : I646 I954

58 - EGEBERG O.
Changes in the coagulation system following major surgical operations
Acta Med. Scand. I7I : 679, I962

59 - EHRLICH E.M., GOLLUB S. et ULIN A.W.
Effects of greded hypovolemia on the coagulation mechanism
Am. N.Y. Acad. Sc. II5 : 97 I964

60 - EINHEBER A. and CERILLI G.J.
Hemorrhagic shock in the monkey
Amer. J. Physiol. 202 : II83, I962

6I - ENGEL F.L., WINTON M.G. and LONG C.H.N.
Biochemical studies on shock : metabolism of amino-acids and carbohydrates during hemorrhagic shock in rats.
J. Exper. Med. 77 : 397, I943

62 - ENGEL F.L.
The significiance of the metabolic changes during shock
Ann. N.Y. Acad. Sc., 55, 38I, I952

63 - FELL C.
Changes in distribution of blood flow in irreversible hemorrhagic shock
Am. J. Physiol. 2I0 : 863, I966.

64 - FINE J.
Comparison of various forms of experimental shock
Shock, CIBA Internat. Symposium Stockholm I96I; Springer-Verlay p.25

65 - FLECK A. and MUNRO H.N.
Protein metabolism after injury.
Metabolism I2 : 783, I963

66 - FOSTER D.P. and WHIPPLE G.H.
Blood fibrin studies III. Fibrin values influenced by transfusion, hemorrhages plasma depletion and blood pressure changes
Amer. J. Physiol. 58 : 393, I922.

67 - FRANK E.D., FRANK H.A. et FINE J.
Traumatic shock, plasma fibrinogen in hemorrhagic shock in the dog
Amer. J. Physiol. I67 : 499, I950.

68 - FRANK E.D., FRANK N.A. et FINE J.
Traumatic shock; plasma prothrombin activity in hemorrhagic shock in the dog.
Amer. J. Physiol. I67 : 499, I95I

69 - FRANK H.A. JACOB S., WEIZEL H.A., REINER L., COHEN R. and FINE J.
Effects of ACTH and cortisone in experimental hemorrhagic shock
Am. J. Physiol. I80 : 282, I955

70 - FRANK O., FRANK H.A.; JACOB S.W. and FINE J.
Hepatic blood flow in experimental hemorrhagic shock
Am. J. Physiologie 202:7, I962.

7I - FRITZ I. and LEVINE R.
Action of adrenal cortical steroids and nor-epinephrine on vascular
Responses of stress in adrenalectomized rats
Amer. J. Physiol. I65 : 456, I95I.

72 - GILBERT R.P.
Possible role of endotoxin in the perpetuation of shock
Shock, CIBA Internat. Symposium Stockholm I96I, spinger-Verlag p. 40

73 - GOURZIS et Coll.
Intraorgan blood flow distribution in shock
in Mills L.C. et Moyer J.H. eds. Shock and hypotension New-York
Grune et Stratton Inc. I965 : 289.

74 - GREENE N.M.
Changes in tissue oxygen tension and metabolism
in Mills L.C. et Moyer J.H. Ed. Shock and hypotension New-York
Grune et Stratton inc. I965 : 360-363.

75 - GREGA G.J., KIMARS W.J. and Co.
Effects of nylidrin, isoproterenol and phenoxy benzamine on dogs subjected
to hemorrhagic shock
Circul. Research. 20 : 253, I967.

76 - GREGG D.E.
Hemodynamic factors in shock - Pathogenesis and therapy - New-York
Academic Press, Inc. I962, pp.50-60

77 - GUILLET R., BRACONNOT P. et Coll.
Etude expérimentale hémodynamique biochimique, histologique et électroni-
croscopique du foie de choc.
Acad. Chir. 26 Fév. I969 : I97

78 - GUYTON A.C. and CROWELL J.W.
Dynamics of the heart in shock
Fed. Proc. Suppl. 9 : 5I-60, I96I

79 - HACKEL D.B. and BREITEMAKER
Time factor in reversibility of myocardial metabolic changes in hemorrha-
gic shock.
Proceeding of the society exp. Biology and Medecine II3:534 I963

80 - HACKEL D.B. and GOODALE W.T.
Effects of hemorrhagic shock on the heart and circulation of intact
dogs
Circulation II : 628 I955

81 - HADDY F.J., SCOTT J.B. and MOLNAR J.L.
Mechanism of volume replacement and vascular constriction following hemorrhage
Am. J. Physiol. 208 : 169-181 (janv.) 1965

82 - HAKSTIAN R.W., HAMPSON L.G. and Co.
Pharmacological agents in experimental hemorrhagic shock
Arch. Surg. 83 : 335, 1961

83 - HAMRICK L.W. Jr, and MYERS J.D.
Effects of hemorrhage on hepatic blood flow and splanchnic oxygen consumption of dog.
Circul. Res. 3 : 65, 1955

84 - HARDAWAY R.M., MUSNI E.A. et Coll.
Endotoxin shock : a manifestation of intravascular coagulation.
Ann. Surg. 141 : 791, 1961

85 - HARDAWAY R.M. and BURNS J.W.
Mechanisms of action of fibrinolysin in the prevention of irreversible hemorrhagic shock
Ann. Surg. 157 : 305, 1963

86 - HARDAWAY R.M., WATSON H.E. and WEISS F.H.
Altérations in blood coagulation mechanism after intra-aortic injection of thrombin
Arch. Surg. 81 : 983, 1960.

87 - HARDAWAY R.M. and JOHNSON D.
A new theory of shock
Mil. Med. 128 : 198 , 1963.

88 - HARDAWAY R.M., and DROKE D.C.
Prevention of irreversible hemorrhagic shock with fibrinolysin
Ann. Surg. 157 39, 1963.

89 - HARDAWAY R.M. and WEISS F.M.
Intercapillary clotting as cause of shock
Arch. Surg. 83 : 851, 1961

90 - HARDAWAY R.M. and Others
Influence of trauma and hemolysis on hemorrhagic shock in dogs
J. Trauma in press

91 - HARDAWAY R.M. and Mc KAY D.G.
Disseminated intravascular coagulation; a cause of shock
Ann. Surg 149 462, 1959

92 - HARDAWAY R.M., Mc KAY D.G. et Coll.
Pathologic study of intravascular coagulation following incompatible blood transfusion in dogs. I, intraveinous injection of incompatible blood
Am. J. Surg. 91 : 24, 1956.

93 - HARDAWAY R.M., Mc KAY D.G. et HOLLOWELL O.W.
Vascular spasm and disseminated intravascular coagulation : influence of the phenomena one on the other
Arch. Surg. 83 : I73, I96I

94 - HARDAWAY R.M.
Syndroms of disseminated intravascular coagulation
Thomas, Springfield III. I966.

95 - HARDAWAY R.M. and Mc KAY D.G.
Syndromes of disseminated intravascular coagulation
Rev. Surg. 20 : 297, I963

96 - HARDAWAY R.M., BRUNE W.H., GREEVER E.F., BURNS J.W., MOCK H.P.
Studies on the role of intravascular coagulation in irreversible hemorrhagic shock
Annals of Surg. I55 : 24I, I962

97 - HARDAWAY R.M. et All.
Influence of vasoconstrictors and vasodilatators on disseminated intravascular coagulation in irreversible hemorrhagic shock
Surg. Gynec. et obst. Octobre I964, p.I053

98 - HARDAWAY R.M. and JOHNSON D.
Clotting mechanism in endotoxin shock
Arch. Int. M. II2 : 775, I963

99 - HARDAWAY R.M.
Intravascular coagulation in irreversible shock
in Mills L.C. et Moyer J.M. eds. Shock and hypotension New-York
Grune Stratton Inc. I965 : 62I

I00 - HOFFMAN V.G., and EMMRICH J.
Kreishouf wirkungen der nebennierenden hormone
Verhandl deutsch Gessellschr. Kreislaufforsch 25 : I08, I959

I0I - HOLDEN W.D., DE PALMA R.G., DRUCKER W.R. and Coll.
Ultrastructural changes in hemorrhagic shock : electron. microscopic study of liver, kidney and striated muscle cells in rats
Ann. Surg. I62 : 5I7, I965.

I02 - HORWITH M. et Coll.
Hypovolemic shock and edema due to increased capillary permeability
J.A.M.A. 200 : III, I967

I03 - HOWARD J.M. and DEBAKEY M.F.
Surgery 30 : I6I, I95I

I04 - HOWARD A. and all.
Effects of ACTH and cortisone in experimental hemorrhagic shock
Am. J. of Physiol. I80 : 282, I955

I05 - HOWARD A.F., FRANK E.D., KORMAN H., MACCHI I.A. et HECHTER O.
Corticosteroid output and adrenal blood flow during hemorrhagic shock in the dog
Am. J. pf Physiol. I82 : 24, I955

I06 - HOUDAS Y.
L'autoregulation en volume plasmatique.
J. Physiol. Paris 6I:43 I969.

I07 - HUCKABEE W.E.
Relationship of pyruvate and lactate during anaerobic metabolism :
I effect of infusion of pyruvate or glucose and of hyperventilation
J. Clin. Invest. 37, 244, I958.

I08 - HUCKABEE W.E.
Relationship of pyruvate and lactate during anaerobic metabolism
III Effect of breathing low oxygen cases
J. Clin. Invest. 37 : 264, I958

I09 - HUCKABEE W.E.
Relationship of pyruvate and lactate during anaerobic metabolism :
II Exercise and formation of 02-Debt.
J. Clin. Invest. 37 : 255, I958

II0 - HUGUENARD P., I957
Intérêt des vasodilatateurs au cours et au décours des interventions chirurgicales
Symposium Geigy 4 Octobre I957 Paris

III - INNES D. et SEVITT S.
Coagulation and fibrinolysis in injured patients
J. Clin. Path. I7 : I, I964

II2 - JACKSON A.J. and WEBB W.R.
Effects of norepinephrine on differentiel blood flow in graded hemorrhage
Surg. Forum I3:I4, I962

II3 - JEANNET M.
Sludged blood à propos de l'importance de l'agrégation érythrocytaire dans la pathogénie et le traitement des états de choc
Proxis n° 62I, I099, I964.

II4 - JOUASSET-STRIEDER D., CAHILL J.M. et Co.
Pulmonary capillary blood volume in dogs during shock and after reinfusion
J. Appl. Physiol. 2I : 365

II5 - KABOLD E.E. et THAL A.P.
Quantitation and identification of vasoactive substances liberated during various types of experimental and clinical intestinal ischemia
Surg. Gynec. Obst. II7 : 3I5, I963.

II6 - KNAPP R.W., HOWARD J.M., ATLANTA G.A.
Studies on the effect of hydrocortisone on irreversible hemorrhagic shock in the dog.
Surgery 42 : 9I9 I957.

II7 - KNISELY M.H., ELIOT T.S. and BLOCH E.M.
Sludged blood in traumatic shock
Arch. Surg. 5I : 220, I945

II8 - KONDO B., KOTZ L.N.
Heart size in shock produced by venous occlusion of hind limbs of dog
Amer. J. Physiol. I43 : 77 I945

II9 - KOHLSTAEDT K.G. and PAGE I.M.
Terminal hemorrhagic shock; circulatory dynamics recognition and treatment
Surgery I6 : 430, I944.

I20 - KRAMER R.K.
Renal failure in shock.
Shock CIBA Intern. Symposium Stokholm I96I Springer-Verlag p.I34

I2I - KUPIC et ABRAMS
Renal vascular alterations induced by hemorrhagic hypotension
Investigation radiology vol. 3 I968, p.345-355

I22 - KURLAND G.S. and FREEDBURG A.S.
The potentiating effect of ACTH and of cortisone on pressor response to intravenous infusion of I-nor-epinephrine
Proc. Soc. Exper. Biol. Med. 78 : 28, I95I

I23 - LABORIT H., DELCAMBRE J.P. et Coll.
Thérapeutiques métaboliques et conceptions physiopathologiques nouvelles des états de choc irréversibles.
Agressologie 3, 463-479, I962.

I24 - LABORIT H.
Un concept unitaire des mécanismes organiques et métaboliques de la réaction aux agressions.
De la trophylaxie à la thérapeutique du choc dit irréversible
Agressiologie I966, VII - 4 - p.299-308.

I25 - LABORIT H., WEBER B. et BARON C.
Etude expérimentale des perturbations métaboliques du choc hémorragique irréversible et de leur correction thérapeutique. Rôle de la carboxylation du pyruvate.
Agressiologie I966, VII-4 p. 395-423

I26 - LABORIT H., HUGUENARD P.
L'hibernation artificielle chez le grand choqué
Presse Med. 6I : I029 I959

I27 - LANSON H.D., BRADLEZ S.E. and COURNAND A.
Renal circulation in shock
J. Clin. Invest. 23 : 38I, I944.

I28 - LASH M.G.
Coagulation sanguine au cours des états de choc
Med. et Hyg. n° 62I I099, I963

I29 - LAUDE M.
La circulation des agrégats érythrocytaires préformés dans les capillaires au cours du choc hémorragique
La Presse Médicale I965, 73:I4I7-I420

I30 - LENNART-LEAUDOER
Fibrinogen after massive hemorrhage studies on coagulation and fibrinolysis of blood and lymph in dogs
Acta Chirurg. Scandinavica suppl. 390 I968

I3I - LETERRIER F., BAROU C., BRUE F., DELCAMBRE J.P. et LABORIT H.
Etude de nouvelles thérapeutiques des états de choc basée sur l'exploration physique et biologique des circulations hépatique et rénale.
Agressiologie 4, 4:343-358, I963

I32 - LICHTMAN A.L.
Adrenal cortical steroids in treatment of surgical shock
Exper. Med et Surg. I2 : 434, I954

I33 - LILLEHEI R.C., LONGERBEAM J.K. and BLOCK J.H.
Physiology and therapy of bacteriemic shock
Am. J. Cardiology I2 : 599, I963

I34 - LILLEHEI R.C., WASHINGTON D.C.
The intestinal factor in irreversible hemorragic shock
Surgery 42 : I043, I957

I35 - LILLEHEI R.C., LANGERBEAM J.K. BLOCK J.H. et MANAX W.G.
La nature du choc irréversible
Ann. of Surgery I60 : 682, I964

I36 - LILLEHEI, LONGERBEAM J.K. and Coll.
Visceral factors in shock
J.A.M.A. Sept. 8 I962; p.I72-I77

I37 - LUND A.
Release of adrenaline and noradrenaline from suprarenal gland
Acta Pharmacol. et Toxicol. 7 : 309, I95I

I38 - Mc ARDLE A.M., BOUNOUS G. et all.
Metabolism and function of the intestine following hemorrhagic shock
Surg. Forum I8:7, I967

I39 - Mc KAY D.G.
Disseminated intravascular coagulation.
Hoeber Medical Discusion, Hayer et Kow New-York Evanshon and London I965

I40 - Mc LAUGHLIN,J.S. and COWLEY R.
The cardiogenic factor in shak
Southern Med. Journ. 6I : 767, I968

I4I - MANGER W.M. et Coll.
Plasma concentration of epitrephine and norepinephine in hemorrhagic and anaphylactic shock
Am. J. Physiol. I90 : 3I0, I957

I42 - MANSBERGER A.R., Jr, COX E.F. and Coll.
"Washout" acidosis following resection of aortic anevrysms : clinical metabolic study of reactive hypereinea and effect of dextran on excess lactate and pH
Ann. Surg. I63 : 778, I966.

I43 - MARTIN A.M. and HACKEL D.B.
An electron microscopic study of the progression of myocardial lesions in the dog after hemorrhagic shock
Lab. Invest. I5 : 243, I966

I44 - MASSION W.H.
Role of biologic energy transformation during shock in the development of "irreversibility"
Ames. and Anal. Current research 48:263, I969

I45 - MATSUMATO, HEISTERKAMP, HEIFFER
Experimental hemorrhagic shock : pharmacologic effect of phenoxybenzamine and épinephrine on the small vessels and microcirculation
Military Medecine I34 : I77, I969

I46 - MOUNIER-KUHN A., MARTIN R. et Coll.
Possibilités offertes par la corticothérapie intraveineuse dans les états de choc, en chirurgie
Am. An. Rean. XVII, 406, I960

I47 - MOYER C.A., MARGRAF H.W. et Col.
Burn shock and extravascular sodium deficiency : treatment with Ringers solution with lactate
Arch. Surg. 90 : 799, I965

I48 - MULLER W. and SMITH L.L.
Hepatic arterial and portal venous circulatory changes following acute hemorrhage un the dog.
Surg. Gynec. et Obst; II7:753, I963

I49 - MUNCK O., LASSEN N.A. and Co
Evidence against renal hypoxia in acute haemorrhagic shock
Pfluegers Arch. Ges. Physiol. 274;356, I962.

I50 - MYERS K.A. et Coll.
Responses to isoproterenal and tham during experimental hemorrhagic shock
Surgery sept.I968 vol.64 n° 3 pp.653-660

I5I - NAGY S., TARNOKY ana B. PETRI
Effect of water soluble corticosteroid analogue in experimental hemorrhagic shock
J. Surg. Res. 4 : 62 : I964

I52 - NAVARRO, COLIN C., FERGUSON
Treatment of experimental hemorrhagic shock by the combined use of hyperbasic oxygen and low molecular weight dextran
Surgery 63 : 775-78I, I968

I53 - NICKERSON M. et GOURZIS J.T.
Blockade of sympathetic vasoconstriction in the treatment of shock
J. Traum. 2 : 399, I962

I54 - NICKERSON M. et CARTER S.A.
Protection against acute trauma and traumatic shock by vasodilatators
Can. J. Biochem. 37 : II6I, I959

I55 - OGI N., and SHREEVE W.W.
Gluconeogenesis from SHC and 3H-labelled substrates in normal and cortisone treatment rats
Endocrinology 78 : 765 I966

I56 - CPDYKE D.F. and FOREMAN R.C.
A study of coronary flow under conditions of hemorrhagic hypotension and shock
Am. J. Physiol. I48 : 726, I947

I57 - PHILLIPS R.A., DOLE V.P. et Coll.
Effects of acute hemorrgahic anal traumatic shock on renal function of dogs
Am. J. Physiol. I45 : 3I4, I945-46

I58 - PROCTOR H.J., HERMAN C.M., HOMER L.D. and LITT B.D.
Hemorrhagic shock in the baboon
Journ. of Trauma. 8 : 837, I968

I59 - RICHARDSON J.A.
Catecholamines in shock.
in Mills L.C. et Moyer J.H. Eds. Shock and hypotension - New-York. Grune et Stratton Inc. I965 : 340.

I60 - ROBB M.J., INGHAM D.F., and Coll.
Observations in vascular dynamics during hemorrhagic shock and its therapy
Amer. J. Surg. 95 : 659, I958

I6I - ROSENBERG J.C., BENJAMIN F., RUSH
Blood lachic acid levels in irreversible hemorrheagic and lethal endotoxin shock
Surgery Gyneco et Obst. I968, I26:I247-I250

I62 - ROSENBERG J.C., LILLEHEI R.C., LONGERHEAM J. and ZIMMERMANN B.
Studies on hemorrhagic and endotoxin shock in relation to vasomotor changes and endogenous circulating epinephrine norepinephrine and serotonin
Ann. Surg. I54 : 6II, I96I

I63 - ROTHE C.F., et Coll.
Control of total vascular resistance in hemorrhagic shock in the dog.
Circulation Res. I2 : 667, I963

I64 - RUBIN E., et POPPER H.
Pathological alterations in irreversible shock.
in Mills L.C. et Moyer J.H. eds. Shock and hypotension-New-York Grune et Stratton Inc. I965 : 629.

I65 - RUTHERFORD R.B., WEST R.L. and HARDAWAY R.M.
Coagulation changes during experimental hemorrhagic shock
Am. Surg. I64 : 203, I966

I66 - SAMBHI M.P., WEIL M.H. et al.
Increase in cardiac output : a pharmacologic effect of corticosteroids
Circulation 26, 4 part. 2 : 780, I962

I67 - SAMBHI M.P., WEIL M.H. and VOHOJI V.N.
Acute pharmacodynamic effects of glucocorticoid.
Circulation I965 3I : 523

I68 - SAYERS G. and SALOMON N.
Work performance on a rate heart lung preparation; standardization and influence of corticosteroids
Endoc. 66, 7I9-730, I960

I69 - SCHENK J.R., WORTHINGTON G. et Coll.
Hemorrhage without hypotension. An experimental study of aortic flow redistribution following minor hemorrhage.
Ann. of Surg. I60 : 7 I964

I70 - SCHUMER W.
Metabolism of the fat cell in low-flow states
J. Surg. Res. 6 : 254, I966

I7I - SCHUMER W.
Production of seromucoid protein fraction by low flow states
Surg. Forum I6 : I3, I965

I72 - SCHUMER W. and LEE D.K.
The physiological and metabolic effects. of vasodilatation on the microcirculation of the dog omentum in low flow states.
Surg Forum I5 : 76, I964

I73 - SCHUMER W., DURRANI K.
Study of the effects of norepinephrine on the microcirculation of dog omentum in olegemic shock
Am. Surg. I58, 932, I963

I74 - SCHUMER W., LEE D.K., et JONES B.
The metabolic effects of vasodilatators on low flow states in the dog.
Surgery 59:825, I966

I75 - SCHUMER W., LLOYD M.N.
The role of corticoïds in the management of shock
Surg. Clin. of N. Am. 49 : I47 I969

I76 - SCHUMER W. et LEE D.K.
Study of the effects of oligemic shock on the microcirculation of the dog omentum.
J. Heparin J. Surg.Res. 4 : 408, I964

I77 - SCHUMER W.
Lactic acid as a factor in the production of irreversibility in oligohemic shock
Nature 2I2 : I2I0, I967

I78 - SCHUMER W.
Lactate studies of the dog un oligemic shock
J. of Surg. Res. 8 : 49I, I968

I79 - SCHUMER W., JOHN C., KUKRAL
Metabolism of shock
Surgery 63 : 630, I968

I80 - SELKURT E.E. and ROTHE C.F.
Pressure gradients in the splanchnic bed of the Monkey during hemorrhagic shock
Proc. Soc. Exper. Biol. Med. III : 57, I962

I8I - SELKURT E.E., et M.J. MELPERS
Influence of hemorrhagic shock on renal hemodynamics and osmolar clearance in the dog.
Am. J. Physiol. 205 : I47, I963

I82 - SELKURT E.E. and BRECHER G.A.
Splanchnic hemodynamics and oxygen utilization during hemorrhagic shock in the dog.
Circ. Res. 4 : 693, I956

I83 - SELKURT
Renal blood flow and renal clearances during hemorrhage and hemorrhagic sh: shock
Shock CIBA Intern. Symposium Stokholm I96I, Springer Verlag n°I45.

I84 - SELMONOSKY C.A., GOETZ R.H., et STATE D.
The role of acidosis in the irreversibility of experimental hemorrhagic shock
The J. of Surgical Research 3 : 49I, I963

I85 - SHIRES T. and CORRICO C.J.
Current status of the shock problems.
In Current problems in surgery, Chicago, Year Book Medical Publishers Inc; I966, p. 67

I86 - SHOEMAKER W.C., SZANTO P.B. et Coll.
Hepatic physiologic and morphologic alterations in hemorrhagic shock.
Surg. Gyn. Obst. II8 : 828, I964

I87 - SHUBIN H.D., WEIL M.H.
Failure to confirm the pressor effect of corticosteroïd hormones in the treatment of circulatory shock
Circulation (suppl. II) 32 = I96 I965

I88 - SIMEONE F.A.
Experimental hemorrhagic shock and irreversibility
in Mills L.C. et Moyer J.H. ed. Shock and hypotension New-York
Grune et Stratton Inc. I965 : 588 - 604.

I89 - SMALL M.S., WEITZNER S.W. et NAHAS G.G.
Cardiovascular effects of levarterenol hydrocortisone hemisuccinate and aldosterone in the log
Amer. J. Physiol. I96 : I025, I959

I90 - SMIDDY F.G.D., SEGEL A. J. FINE
Host resistance to hemorrhagic shock. XII.- Mechanism of protective action of dibenamine
Proc. Soc. Exper. Biol. Med. 97 : 584, I958

I9I - SMITH I.J., GRACE R.A., MUSSEY C.V.
Coagulation mechanism and effect of heparin in hemorrhagic shock
Amer. J. Physiol. I93 : 593, I958

I92 - SMITH L.L. and Coll.
Hemodynamic alterations and regional blood flow in hemorrhagic shock
in Mills L.C. et Mayer J.H., eds. Shock and hypotension - New-York
Grune et Stratton Inc. I965 : 373-384.

I93 - SOMANI P., ARORA R.B., (New-Delhi)
Effects of hydrocortisone on capillary permeability changes induced by echiccarimatus (saw scaled viper) venous in the rat)
J. Pharm. and Pharmacol. I4, 8 : 535, I962

I94 - STEINMAN RALPH et ORVILLE F.
Experimental production of hemorrhagic shock in the rat.
Canadian J. of Physiol. et Pharmac. 47 : 305, I969

I95 - STONE H. et Coll.
The effects of induced hemorrhagic shock on cerebral circulation and metabolism in man
Surg. Forum 5 : 789, I954

I96 - STONER H. and THRELFALL C.
The effects of limb inschemia and carbohydrate distribution and energy transformation
in The Biochemical Response to injury Springfield Ill. Charles C. Thomas I960, p.I05.

I97 - SUTHERLAND N.G., BOUNOUS G., GURD F.N.
Role of intestinal epithelium in experimental shock and intestinal ischemia
Surg. Forum I8:9, I967

I98 - TACHI H.
Influence of hemorrhage upon epinepbrine (folin) content of suprarenals of rabbit
Tohoka J. Exper. Med. IO : 409, I928

I99 - TANZ R.D.
Studies on action of cortisone acetate on isolated cardiac tissue
J. Pharmac. Exper. Thérap. I28 : I68, I960.

200 - TOBIAN L.
Renin angiotensin mechanisms in shock
In Mills L.C. et Moyer J.H. Eds. Shock and hypotension. New-York Grune et Stratton Inc. I965; 347-350.

20I - TURPINI R. et STEFANINI M.
The nature and mechanism of the hemostatic breakdown in the course of experimental hemorrhagic shock
J. Clin. Invest. 38 : 53 I959

202 - VOWLES K.D., BARSE F.E., BOUARD W.J., COUVOS C.M., HOWARD F.M.
Studies of coronary and peripheral blood flow following hemorrhagic shock, transfusion and L-norepinephrine
Ann. Surg. I53 : 202, I96I.

203 - WALDHAUSEN J.A. et Coll.
Portal systemic venous shunts in hemorrhagic shock in the dog and monkey
Ann. Surg. I66 : I83, I967

204 - WATTS D.T.
Adrenergic mechanism in hypovolemic shock.
in Mills L.C. et Moyer Itt. Eds Shock and hypotension New-York Grune et Stratton Inc. I965 : 385-39I.

205 - WATTS D.T.
Arterial blood epinephrine levels during hemorrhagic hypotension in dogs
Am. J. Physiol. I84 : 27I, I956

206 - WEIL M.H., WHIGHAM H.
Experimental observations on the effect of corticosteroid hormones for the treatment of irreversible hemorragic shock
Circulation 30 suppl. 3 : I76 I964

207 - WEIL M.H. et BRODER G.
Excess lactate : an index of reversibility of shock in human patients
Science I43 : I457 I964

208 - WIGGERS C.J.
The physiology of shock
Commonwealth Fund. New-York I950

209 - WIGGERS C.J.
Failure of transfusions in irreversible hemorrhagic shock : study of central venous pressures
Amer. J. Physiol. I44 : 9I, I945

2I0 - WIGGERS C.J. et WERSHE J.M.
Exploration of a method for standardizing hemorrhagic shock
Proc. Soc. Exp. Biol. and Med. 49 : 604, I942

2II - WIGGERS H.C.
The influence of prolonged vasoconstriction on the transition from impending to irreversible hemorrhagic shock
Fed. Proc. 6 : 226, I947

2I2 - WIGGERS C.J. and WERLE J.M.
Cardiac and peripheral resistance factors as determinants of circulation failure in hemorrhagic shock
Amer. J. Physiol. I36 : 42I, I942

2I3 - WILSON, FISCHER
The hemodynamic effects of massive steroids in clinical shock
Surgery gyneco. et obstetrics Oct I968, p. 769-776.

2I4 - WILHELMI A.
Metabolic aspects of shock
Ann Rev. Physiol. I0 : 259, I948.

2I5 - ZINGG W., M. NICKERSON et S.A. CARTER
Effect of hydrolazine on survival of dogs subjected to hemorrhagic shock
Surg. Forum 9 : 22, I959.

205 - WATTS D.T.
Arterial blood epinephrine levels during hemorrhagic hypotension in dogs
Am. J. Physiol. 184 : 271, 1955

206 - WEIL M.H., WEIDMAN H.
Experimental observations on the effect of cardiotonicotonic drugs for the treatment of irreversible hemorrhagic shock
Circulation 30 suppl. 3 : 116 1964

207 - WEIL M.H. et BRUMMER G.
Hexose lactate : an index of reversibility of shock in human patients
Science 143 : 1457 1964

208 - WIGGERS C.J.
The physiology of shock
Commonwealth Fund. New-York 1950

209 - WIGGERS C.J.
Failure of transfusions in irreversible hemorrhagic shock : study of central venous pressure
Amer. J. Physiol. 144 : 91, 1945

210 - WIGGERS C.J. et WEBSTER J.M.
Exploration of a method for standardizing hemorrhagic shock
Proc. Soc. Exp. Biol. and Med. 49 : 604, 1942

211 - WIGGERS H.C.
The influence of prolonged vasoconstriction on the transition from impending to irreversible hemorrhagic shock
Fed. Proc. 6 : 226, 1947

212 - WIGGERS C.J. and WEBER J.M.
Cardiac and peripheral resistance factors as determinants of circulation failure in hemorrhagic shock
Amer. J. Physiol. 136 : 421, 1942

213 - WILSON, FISCHER
The hemodynamic effects of massive steroids in clinical shock
Surgery gynaec. et obstetrics Oct 1966, p. 769-776.

214 - WINKELMAN A.
Metabolic aspects of shock
Ann Rev. Physiol. 10 : 259, 1948.

215 - ZINGG W., H. WICKERSON et S.A. CARTER
Effect of hydrolasine on survival of dogs subjected to hemorrhagic shock
Surg. Forum 9 : 22, 1959.